

**Der Einfluß der Kinine auf die
respiratorische Insuffizienz bei der akuten
hämorrhagischen Pankreatitis
im Tiermodell**

Hans Hoffmann

München 1986

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
(Direktor: Professor Dr. G. Heberer)
und der
Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie
in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der
Universität München
(Vorstand: Professor Dr. H. Fritz)

DER EINFLUSS DER KININE AUF DIE RESPIRATORISCHE
INSUFFIZIENZ BEI DER AKUTEN HÄMORRHAGISCHEN
PANKREATITIS AM TIERMODELL

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Hans Hoffmann

aus

Hamburg

1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. H. Kortmann
Mitberichterstatter:	Professor Dr. G. Heberer
Dekan:	Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	20.5.1986

Herrn Prof. Dr. G. Heberer danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. H. Fritz für die großzügige Unterstützung der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Kortmann für Anleitung, Beratung und Diskussion bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Frau Irene Just, Frau M. Spellmeyer und Frau U. Göttler möchte ich für die Durchführung laborchemischer Untersuchungen danken.

Herrn Norbert Pröbl und Herrn Dr. Stadler danke ich für ihre sachkundige Hilfe bei der statistischen und graphischen Auswertung der Ergebnisse.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ALLGEMEINE EINLEITUNG	1
1.1.	Angewandte Psychologie bei der Krankheitsbehandlung	1
1.1.1.	Definition	2
1.1.2.	Historie	3
1.1.3.	Morphologie	4
1.1.4.	Physiologie	5
1.2.	Psychische Krankheitszustände bei älteren Personen	10
1.2.1.	Alzheimer	11
1.2.2.	Major Depression und bipolare Störung	12
1.2.3.	Schizophrenie und andere Psychosen	13
1.2.4.	Flucht- und Angststörungen (z.B. Panikstörung)	14
1.3.	Diagnostik	15
2.	THEMATISCHES VERZEICHNIS	16
2.1.	Psychologische Grundlagen	16
2.1.1.	Emotion und Kognition	16
2.1.2.	Die Persönlichkeitsstruktur	17
2.1.3.	Neuropsychologie	18
2.1.4.	Entwicklungspsychologie	19
2.1.5.	Sozialpsychologie und Kommunikation	20
2.1.6.	Angewandte Psychologie, Statistik und Evaluation	21

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1. Respiratorische Insuffizienz bei akuter Pankreatitis	1
1.1.1. Definition	3
1.1.2. Klinik	4
1.1.3. Morphologie	5
1.1.4. Ursachen	6
1.2. Kallikrein-Kinin-System (KKS) bei akuter Pankreatitis	10
1.2.1. Biochemie	12
1.2.2. Kinine als Schock- und Entzündungsmediatoren	16
1.2.3. Kininrezeptoren und sekundäre Überträger	17
1.2.4. Plasmakallikrein-Kinin-System (PKKS)	19
1.3. Fragestellung	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1. Experimentelle Pankreatitis	21
2.1.1. Auswahl des Versuchstieres	21
2.1.2. Das Pankreatitismodell	21
2.1.3. Versuchsgruppen	22
2.1.4. Versuchsvorbereitung	23
2.1.5. Operation und Versuchsablauf	24
2.1.6. Versuchsprotokoll und Auswertung	27
2.1.7. Sonstige Untersuchungen, Histologie	29
2.1.8. Aufbereitung der Blutproben	29

	Seite
2.2. Zusatzversuche, Bradykinin-Infusion	30
2.2.1. Versuchsplanung	30
2.2.2. Versuchsvorbereitung	31
2.2.3. Durchführung der Bradykinin-Infusion	31
2.2.4. Versuchsprotokoll und Auswertung	33
2.2.5. Aufbereitung der Gewebeproben	33
3. ERGEBNISSE (PANKREATITIS-VERSUCHE)	35
3.1. Laborparameter	35
3.1.1. Gewebskallikrein im Plasma	35
3.1.2. Plasmaprokallikrein	38
3.1.3. Kininogenkonzentration im Plasma	43
3.1.4. Eiweißkonzentration im Plasma	47
3.1.5. Hämatokrit	50
3.1.6. Leukozyten	52
3.2. Blutgasanalysen	54
3.2.1. Arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2)	54
3.2.2. Arterielle Kohlendioxidspannung	56
3.3. Hämodynamik	58
3.3.1. Mittlerer arterieller Blutdruck (AP) Mittlerer zentralvenöser Druck (ZVD)	58
3.3.2. Herzzeitvolumen (HZV)	59
3.3.3. Mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP) und pulmonaler Kapillarverschußdruck (PCWP)	62
3.3.4. Pulmonaler Gefäßwiderstand	65
3.3.5. Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue	67
3.3.6. Plasmavolumen der Versuchstiere	74

	Seite
3.4. Überlebenszeit	76
3.5. Morphologische Organuntersuchungen	76
3.5.1. Pankreas	76
3.5.2. Lunge	77
4. ERGEBNISSE (BRADYKININ-INFUSION)	80
4.1. Blutgasanalysen	80
4.2. Hämodynamik	81
4.3. Morphologischer Lungenbefund	82
4.3.1. Lichtmikroskopische Untersuchungen	82
4.3.2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen	82
5. DISKUSSION	87
5.1. Kininfreisetzung	87
5.2. Pankreatogener Schock	90
5.3. Pulmonale Hämodynamik	91
5.4. Pulmonale Mikrozirkulation	95
5.5. Gasaustausch	98
5.6. Morphologie	100
5.7. Mechanismus des Lungenödems	102
5.8. Permeabilität	105
5.9. PMN-Leukozyten	107
5.10. Gerinnungsstörungen	110
5.11. Kininabbau	112
6. ZUSAMMENFASSUNG	114
7. LITERATUR	116
LEBENS LAUF	

Liste der verwendeten Abkürzungen:

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHP	Akute hämorrhagische Pankreatitis
α_2^M	Alpha-2-Makroglobulin
α_1^{PI}	Alpha-1-Proteaseninhibitor (frühere Bezeichnung: Alpha-1-Antitrypsin)
AMP	Adenosinmonophosphat
AP	Akute Pankreatitis
$\overline{\text{AP}}$	mittlerer arterieller Druck
ARDS, RDS	(Adult) Respiratory Distress Syndrome = Akutes Atemnotsyndrom (des Erwachsenen) = Akute respiratorische Insuffizienz
BK	Bradykinin
EM	Elektronenmikroskopie
FFA	freie Fettsäuren
F X	Stuart-Prower-Faktor
F XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA)
F XII	Hageman-Faktor (HGF)
GE	Gesamteiweiß
GKKS	Gewebskallikrein-Kinin-System
GMP	Guanosinmonophosphat
HGF	Hageman-Faktor (F XII)
HMWK	hochmolekulares Kininogen
HK	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
KGW	Körpergewicht
KKS	Kallikrein-Kinin-System
LAP	linksatrialer Druck
LMWK	niedermolekulares Kininogen
MDF	Myocardial Depressant Factor
Op	Operation, bzw. Meßzeitpunkt intraoperativ
$\overline{\text{PAP}}$	mittlerer Pulmonalarteriendruck
PCWP	mittlerer pulmonaler Kapillarverschlußdruck

PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ = Prostacyclin
PKKS	Plasmakallikrein-Kinin-System
PMN-Leukozyten	Polymorphkernige neutrophile Leukozyten
PCO ₂	Kohlendioxidspannung
PO ₂	Sauerstoffspannung
pNA	p-Nitroanilin
PV	Plasmavolumen
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RIA	Radioimmunoassay
SG-Katheter	Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter
SEM	mittlerer Fehler des Mittelwertes
TCA	Taurocholsäure
TXA ₂	Thromboxan A ₂
$\overline{\text{ZVD}}$	mittlerer zentralvenöser Druck

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. Respiratorische Insuffizienz bei akuter Pankreatitis

Der akuten Pankreatitis liegt eine Selbstverdauung der Drüse nach einer pathologischen Aktivierung pankreaseigener Enzyme zugrunde. Nach morphologischen und klinischen Kriterien lassen sich ihrem Schweregrad entsprechend drei Verlaufsformen der akuten Pankreatitis unterscheiden (KÜMMERLE et al., 1975; KLOSE et al., 1983): Die interstitiell-ödematöse Pankreatitis (Grad I), und die nekrosierenden Formen mit partieller (Grad II) bzw. mit subtotaler oder totaler Organnekrose (Grad III). Während die ödematöse Pankreatitis in der Regel unter konservativer Therapie komplikationslos abheilt, entwickeln Patienten mit nekrosierender Pankreatitis oft schwere lebensbedrohliche Organkomplikationen. Hypovolämie mit konsekutivem Schock, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen und Sepsis sind die häufigsten Ursachen der hohen Sterblichkeit von ca. 30% (Grad II) bis über 70% (Grad III) (KÜMMERLE et NEHER, 1981; BEGER et al., 1982; KORTMANN, 1984).

Rund 50% der Patienten mit akuten Pankreatitiden aller Schweregrade entwickeln schon im Frühstadium der Erkrankung eine respiratorische Insuffizienz (RANSON et al., 1974; IMRIE et al., 1977; LANKISCH et al., 1983; STÖMMER, 1984). Die nekrotisierenden Verlaufsformen sind sogar in über 90% von einer hochgradigen Atemfunktionsstörung begleitet (DAMMANN, 1978; SCHUSTER et al. 1980).

Tabelle 1: Häufigkeit pleuropulmonaler Komplikationen bei Patienten mit
akuter Pankreatitis (AP)

Autor	n	Befund
Enquist et al., 1958	49% von 85	radiologisch manifestes Lungenödem (überwiegend AP Grad I)
Roseman et al., 1960	20% von 228	patholog. Thorax-Röntgen
Kaye, 1968	55% von 58	radiol. Zeichen pleuropulmonaler Veränderungen
Interiano et al., 1972	18% von 50	PaO_2 44-56 mmHg + diffuse Infiltrate
Hayes et al., 1974	13% von 22	radiologisch manifestes Lungenödem
Ranson et al., 1974	52% von 116	$\text{PaO}_2 < 71$ mmHg
Cameron, 1975	42% von 134	Kombination radiologischer und klinischer Zeichen
Warshaw, 1975	8% von 135	radiologisch manifestes Lungenödem
Rovner et Westcott, 1976	8% von 78	radiologisch manifestes Lungenödem
Imrie et al., 1977	45% von 84	$\text{PaO}_2 < 60$ mmHg
Talvik et al., 1977	22% von 91	"schwere respiratorische Insuffizienz"
Boumghar, 1978	7% von 236	radiologisch manifestes Lungenödem
Dammann, 1978	42% von 55	Hypoxie + respiratorische Alkalose in den ersten 48 h
de Troyer et al., 1978	18% von 22	$\text{PaO}_2 < 75$ mmHg, ohne sonstige klinische Zeichen
Schuster et al., 1980	90% von 32	PaO_2 60-70 mmHg (überwiegend AP Grad II-III)
Wanke, 1983	19% von 164	Respiratorische Insuffizienz = unmittelbare Todesursache
Lankisch et al., 1983	72% von 36	$\text{PaO}_2 < 70$ mmHg + morphologische Lungenveränderungen
Stümmer, 1984	80% von 66	morphologische Lungenveränderungen im Sektionsgut

Der Anteil ist damit höher als in vielen Publikationen angegeben (siehe Tab. 1), da dort, ausgehend von sehr unterschiedlichen Kriterien für die Diagnose einer akuten Pankreatitis, zum Teil nur radiologisch manifeste Lungenkomplikationen wie Pleuraerguß, Atelektasen, Infiltrate, Lungeninfarkte, schweres Lungenödem erfaßt wurden. Andererseits führten die Fortschritte auf dem Gebiet der Intensivmedizin in den letzten Jahren durch verbesserte Schockbekämpfung und Einsatz der extracorporalen Blut-Filtration zu einem deutlichen Rückgang der Frühletalität infolge Schock und Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis steht heute die frühzeitige respiratorische Insuffizienz als therapeutisches Problem im Vordergrund und ist oft entscheidend für die Prognose (INTERIANO et al., 1972; RANSON et al., 1973, 1974; ROVNER et WESTCOTT, 1976; BAUMANN et al., 1977; TALVIK et al., 1977; BOUMGHAR, 1978; SCHUSTER et al., 1980).

1.1.1. Definition

Die meisten Autoren bezeichnen als respiratorische Insuffizienz eine Störung des pulmonalen Gasaustauschs, die die arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2) unter 60 mmHg absinken oder die arterielle Kohlendioxidspannung (PaCO_2) über 50 mmHg ansteigen läßt (PONTOPPIDAN et al., 1972).

Eine akute respiratorische Insuffizienz wurde zuerst nach schweren mit einem hohen Blutverlust einhergehenden Verletzungen während des Koreakrieges, vor allem

aber während des Krieges in Vietnam beobachtet. Die konsequent durchgeführte Volumenersatz-Therapie ließ damals den Prozentsatz der Patienten, die den traumatischen Kreislaufschock überstanden, ganz erheblich ansteigen. Ein bis zwei Tage später, aus klinisch scheinbar unauffälligem Zustand heraus, entwickelte sich jedoch bei einem beträchtlichen Teil der Patienten eine progrediente therapieresistente respiratorische Insuffizienz bei primär gesunder Lunge. Begriffe wie "Wet Lung", "Da Nang Lung" oder schließlich "Shock Lung" wurden damals für dieses Syndrom geprägt.

Heute weiß man, daß sich eine akute respiratorische Insuffizienz (Synonyma: Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen; adult respiratory distress syndrome = ARDS) im Gefolge vieler schwerer, meist extrapulmonaler Erkrankungen entwickelt. In der Häufigkeit der auslösenden Ursachen steht dabei die schwere akute Pankreatitis an vierter Stelle nach septischem Schock, Polytrauma und gastrointestinalen Blutungen (MITTERMAYER et al., 1977; AMUNDSEN, 1980).

1.1.2 Klinik

Die Frühdiagnose einer respiratorischen Insuffizienz bei akuter Pankreatitis ist schwierig. Die Atemfrequenz der häufig noch jüngeren Patienten ist anfänglich meist nur leicht erhöht, eine Atemnot kaum faßbar. Anhand der Blutgasanalysen läßt sich eine arterielle Hypoxämie und eine respiratorische Alkalose feststellen. Das Röntgenbild zeigt zunächst keinen pathologischen Befund, manchmal finden sich Zeichen einer pulmonalen Kongestion. Im weiteren Verlauf tritt eine progressive Dyspnoe mit Bewußtseinsstörungen auf. Die arterielle Hypoxämie nimmt dramatisch zu

und es entwickelt sich eine respiratorische Azidose. Im Röntgenbild wird ein Lungenödem deutlich, welches später in konfluierende Infiltrate übergeht (RANSON et al., 1973, 1974; IMRIE et al., 1977; MURPHY et al., 1980; HÜCKER et al., 1978; PERRUCHOUD et al., 1977; HERZOG et PERRUCHOUD, 1984).

Die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz bei akuter Pankreatitis ist nicht signifikant korreliert mit dem Alter des Patienten, dem Grad der Hypokalzämie oder generell mit der Schwere der Erkrankung; sie kann ohne eine vorangehende oder begleitende Schocksymptomatik auftreten (RANSON et al., 1974; LANKISCH et al., 1983). In der Vorgeschichte der Patienten finden sich in der Regel keine Hinweise auf frühere Herz- oder Lungenerkrankungen (MURPHY et al., 1980).

1.1.3. Morphologie

Das morphologische Bild der Pankreatitis-Lunge ist nicht pathognomonisch für die akute Pankreatitis. Bei vielen schweren pulmonalen und extrapulmonalen Erkrankungen zeigt sich ein nahezu stereotypes Reaktionsmuster des Lungenparenchyms: sogenannte Schocklunge (MITTERMAYER et al., 1977; RIEDE et al. 1977, 1982; LANKISCH et al., 1983, JONES et al., 1985).

- a) In der Initialphase stehen Hyperämie und Kongestion im alveolären Kapillargebiet im Vordergrund. Es zeigt sich ein beginnendes perivaskuläres und peribronchiales Ödem und eine Anhäufung neutrophiler Granulozyten in der pulmonalen Endstrombahn ("Granulozytensticking").

- b) In der anschließenden Frühphase entwickelt sich ein hochgradiges interstitielles, teilweise blutig intraalveoläres Ödem. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten in den alveolären Kapillaren nimmt zu, während sich intravaskuläre Fibrinthromben bei der Pankreatitislunge meist nur spärlich nachweisen lassen (STÖMMER, 1984). Endotheldefekte und eine beginnende Alveolarepithelzerstörung werden deutlich.
- c) Der Übergang zur Spätphase (nach 3-14 Tagen) wird markiert durch das Auftreten alveolärer hyaliner Membranen und eine Pneumozytenproliferation. Als Folge einer Fehlregeneration von Epithelien und Endothelien sowie Fibroblasten entwickelt sich eine hochgradige interstitielle Lungenfibrose. Regelmäßig findet sich neben einem Verschuß und Verlust von kleinen Lungenarteriolen eine gesteigerte Muskularisierung (Mediahypertrophie) und "Neumuskularisierung" der pulmonalen arteriellen Gefäßwände (JONES et al., 1985). Das Stadium der therapieresistenten, irreversiblen respiratorischen Insuffizienz ist erreicht.

1.1.4. Ursachen

Ein charakteristisches Merkmal der Schocklunge ist die erhöhte Gefäßwandpermeabilität ausgehend von einer Kapillarendothelschädigung. Als Mediatoren der Endothelschädigung werden humorale Faktoren vermutet. Freigesetzte Pankreasenzyme können dabei direkt oder indirekt durch Produktion vasoaktiver oder toxischer Substanzen eine wichtige Rolle spielen (TRAPNELL, 1981; MALIK, 1983; DEMLING et FLYNN, 1982). Eine starke permeabilitätssteigernde Wirkung

des Pankreas-Exsudats bei akuter hämorrhagischer Pankreatitis ist bekannt (THAL et al., 1963; KATZ et al., 1964; TAKADA et al., 1976). Durch Einwirkung von Lipase auf Neutralfette (Triglyceride) entstehen freie Fettsäuren (FFA). Sie führen, in die Pulmonalarterie von anästhesierten Hunden injiziert, zu einer Alveolarkapillarschädigung und einem teilweise hämorrhagischen Lungenödem (ASHBAUGH et UZAWA, 1968). Da FFA aber auch lokal in der Lunge durch membranständige Enzyme generiert werden können und die Infusion von Triglyceriden experimentell ebenfalls zu einem Lungenödem führt (KIMURA et al., 1979), ist die pathologische Rolle der Hyperlipasämie bei der akuten Pankreatitis letztendlich noch nicht geklärt.

Eine hochgradige Serum-Aktivitätssteigerung auch der Phospholipase A bei akuter Pankreatitis ist bekannt (GJONE et al., 1967; SCHUPPISSER et al., 1984). Freigesetzte Phospholipase A kann bei experimenteller AHP eine Schädigung von Endothelzellen des Kapillarbettes der Lunge bewirken. Eindringen von Phospholipase A in die Alveolaren führt zur Hydrolyse von Surfactant-Lipiden und begünstigt dadurch die Entstehung von Mikroatelektasen (MACIVER et al., 1977; KELLUM et al., 1972; MORGAN et al., 1968). Ein weiterer Schädigungsmechanismus besteht in der Phospholipase A-induzierbaren Degranulation von Mastzellen mit der Freisetzung von Histamin, Serotonin und lysosomalen Enzymen (HAGEN et al., 1969; OFSTAD, 1970) bzw. in der Freisetzung von Arachidonsäure als Präkursor der Prostaglandin- und Leukotriensynthese durch Phospholipase A (KUNZE et VOGT, 1971). Bei Patienten mit akuter Pankreatitis konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Phospholipase A-Spiegel und dem Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz festgestellt werden, wenngleich konstant erhöhte Spiegel zu einem protrahierten Verlauf der arteriellen Hypoxämie führten (SCHUPPISSER et al., 1984)

Eine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung des ARDS könnte den proteolytischen Pankreasenzymen zukommen. Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Kallikrein werden bei akuter Pankreatitis aktiviert und in den Blutkreislauf resorbiert (OFSTAD, 1970; OHLSSON et TEGNER, 1973; SATAKE et al., 1973a; GEOKAS et al., 1981; GARCIA-SZABO et MALIK, 1984), oder gelangen indirekt über den Lymphabfluß ins Blut (LEE, B.C. et al., 1981; TAHAMONT et al., 1982). Auch bei ARDS anderer Genese wurden erhöhte Serum-Trypsin-Spiegel gefunden (DEBY-DUPONT et al., 1984; NICOD et al., 1985). Im Schock wird auch das Pankreas hypoperfundiert. Die schockbedingte Hypoxie betrifft vor allem die sauerstoffhungrigen Acinuszellen und führt zu Zellnekrosen mit Liberierung und Aktivierung Acinus-eigener Enzyme. Das Pankreas gehört außerdem zu den mastzellreichen Organen. Die Mastzellgranula haben viel mit den Lysosomen anderer Zellen gemeinsam und spielen eine große Rolle hinsichtlich der intra- und extrazellulären Proteindigestion. Im Schock kommt es zu einer massiven Degranulierung perivascularer Mastzellen des Pankreas (HOLLENDER et al., 1983).

Die bei AHP vorhandenen erhöhten Proteasenkonzentrationen im Plasma können sowohl direkt das Lungenendothel schädigen (GEOKAS et al., 1968) als auch eine Aktivierung des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems bewirken (KAPLAN, 1974; HORN et al., 1980; SATAKE et al., 1981), Pulmonale Mikroembolisation als Folge einer Koagulopathie, Fibrinspaltprodukte und aktivierte Komplementfaktoren werden als wichtige Ursachen der Kapillarenendothelschädigung angesehen (BLAISDELL, 1973; BERRY et al., 1983; SHAW et al., 1980; OEHLER et LASCH, 1984). Aktivierte Komplementfaktoren (vor allem

C 5a) bewirken eine Leukozytenaggregation in der Lunge (CRADDOCK et al., 1977) und könnten somit für die mit dem ARDS assoziierte Leukozytenstase in der pulmonalen Endstrombahn verantwortlich sein. Aggregierte Leukozyten wiederum können dann durch Freisetzung ihrer lysosomalen Enzyme eine weitere Gewebsschädigung bewirken (TATE et REPINE, 1983).

Pankreasproteasen und lysosomale Enzyme können aber auch aus Kininogen Kinine freisetzen. Die Aktivierung des KKS bei akuter Pankreatitis, verbunden mit einer vermehrten Kininfreisetzung, ist bekannt (RYAN et al., 1965; POPIERAITIS et al., 1969; OFSTAD, 1970; SATAKE et al., 1973b; ORLOV et BELYAKOV, 1978; SUMI et al., 1978). Diesem Mechanismus könnte eine Schlüsselrolle zukommen, denn

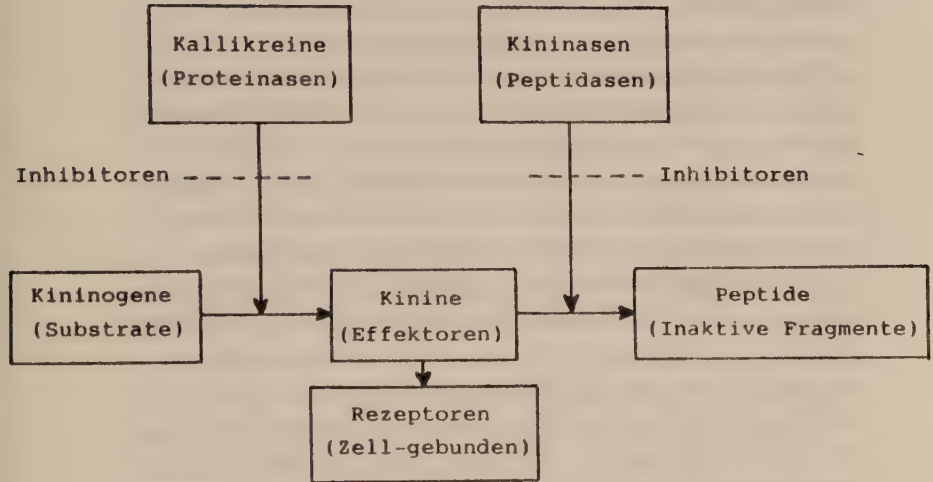
- a) Kinine sind pharmakologisch hochaktive Substanzen, die schon in den kleinsten Mengen die Gefäßwandpermeabilität sehr intensiv steigern können (FREY et al., 1968).
- b) Andererseits ist das KKS auch bei der Aktivierung der Blutgerinnung, der Fibrinolyse, des Komplement- und des Prostaglandinsystems beteiligt (MOVAT, 1979; DI SCIPIO et al., 1982; NASJLETTI et MALIK, 1979).
- c) Ähnlich wie bei AHP konnte auch bei anderen mit respiratorischer Insuffizienz einhergehenden Krankheitsbildern wie septischem Schock und schweren Verbrennungen eine Verminderung der Kininogenkonzentration im Plasma festgestellt werden (HIRSCH et al., 1974; McCONN et al., 1983; SAUGSTAD, 1984; AASEN et al., 1980).

1.2. Kallikrein-Kinin-System bei akuter Pankreatitis

Die Erforschung der Kinine begann 1925 nach der Entdeckung eines blutdrucksenkenden Faktors im Harn von Hunden durch den Münchener Chirurgen Emil Karl FREY. Systematische Untersuchungen der Forschergruppe um FREY, KRAUT und WERLE zeigten schließlich schon 1937, daß die von ihnen aus dem Pankreas in hohen Konzentrationen isolierte Substanz (Kallikrein) indirekt über die Freisetzung eines pharmakologisch wirksamen Faktors (hier Kallidin genannt) aus einer im Plasma vorhandenen inaktiven Vorstufe wirkt. Seit seiner Entdeckung wird dem Kallikrein-Kinin-System (KKS) eine wichtige Rolle für die Entwicklung des pankreatogenen Schocks zugeschrieben (FREY et al., 1968).

Fünf Hauptkomponenten bilden das KKS durch ihre spezifischen Interaktionen (Abb. 1):

Abb. 1: Kallikrein-Kinin-System (KKS), nach FRITZ.



Aus Kininogen werden durch die Kininogenase Kallikrein Kinine freigesetzt, die den eigentlichen Wirkstoff des Kallikrein-Kinin-Systems darstellen. Die Kinine werden ihrerseits durch Kininasen rasch abgebaut.

1.2.1. Biochemie

Unter den zahlreichen Proteasen, die in der Lage sind, aus Kininogen Peptide mit Kininwirkung freizusetzen, sind die Kallikreine als spezifische Kininliberatoren wegen ihrer hohen Substratspezifität besonders zu erwähnen. Kallikreine sind Glycoproteine und gehören zur Gruppe der Peptidyl Peptid Hydrolasen (E.C. 3.4.21.8.): Sie katalysieren die Hydrolyse von Peptidbindungen (im Kininogenmolekül) durch Herauspalten von Peptiden (Kininen). Zwei verschiedene Gruppen von Kallikreinen sind bekannt: Das Plasmakallikrein und die Gewebs- (oder Organ-, Drüsen-) kallikreine. Sie unterscheiden sich grundlegend in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, Substratspezifität, Inhibitorenempfindlichkeit und Antigenität. So setzt Organkallikrein das Decapeptid Kallidin bevorzugt aus dem niedermolekularen Kininogen frei, während Plasmakallikrein vorwiegend das Nonapeptid Bradykinin aus dem hochmolekularen Kininogen herauspaltet (FREY et al., 1968; VOGT, 1966; MOVAT, 1979; SCHACHTER, 1980).

a) Gewebskallikrein wird hauptsächlich im Pankreas, in den Speicheldrüsen und der Niere synthetisiert und im Pankreassaft, Speichel und Urin ausgeschieden. Strukturuntersuchungen im Kallikrein aus Schweinepankreas haben ergeben, daß ausgedehnte Homologien zu anderen Kininogen-spaltenden Pankreasproteasen wie Trypsin, Chymotrypsin und Elastase bestehen. Im aktiven Zentrum enthalten sie die gleiche Aminosäuresequenz: Asp-Ser-Gly. Das Pankreaskallikrein gehört somit zur Gruppe der pankreatischen Serinproteasen (TSCHESCHE et al., 1976; FIEDLER, 1979).

Diese werden in den Acinuszellen des exokrinen Pankreas als inaktive Vorstufen (Proenzyme, Zymogene) synthetisiert und intrazellulär in Zymogengranula gespeichert (DIETL et al., 1978; ØRSTAVIK et al., 1980; AMOURIC et al., 1983). Die Aktivierung geschieht nach Sekretion extrazellulär, wodurch die Pankreaszellen vor der Selbstverdauung geschützt sind. Bei der Aktivierung der Zymogene kommt dem Trypsin die zentrale Rolle zu, da es nicht nur autokatalytisch Trypsinogen zu Trypsin, sondern auch alle übrigen Zymogene des Pankreas aktiviert (GREENE et al., 1968). Um eine vorzeitige Aktivierung durch Trypsin zu verhindern, konnte bei einigen Spezies im Pankreas ein spezifischer Trypsininhibitor nachgewiesen werden, der zusammen mit den Enzymen bzw. Zymogenen sezerniert wird (FRITZ et al., 1967).

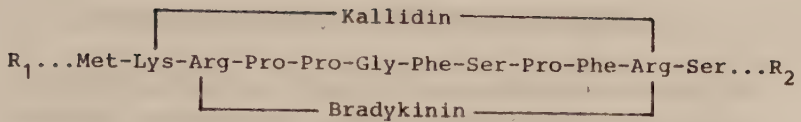
Werden nach einer Pankreaszellschädigung durch verschiedene ätiologische Faktoren diese Schutzmechanismen zerstört oder unwirksam, kommt es zur Enzymaktivierung "am falschen Ort" (BECKER, 1981). Plasmaständige Inhibitoren (wie Alpha-2-Makroglobulin oder Alpha-1-Proteaseninhibitor) können dabei freigesetzte, aktivierte Proteasen wie Trypsin in hohem Maß inaktivieren (BALLDIN et al., 1978, 1980). Für Gewebsskallikrein existieren jedoch in vivo keine effektiven Inhibitoren (VAHTERA et HAMBERG, 1976; SAKAMOTO, 1980; FRITZ et al., 1979; GEIGER et al., 1981).

b) Plasmaskallikrein, ein in der Leber synthetisiertes Protein (MG ca. 100 000), liegt im Plasma in einer inaktiven Vorstufe als Plasma-Prokallikrein vor, dessen Spiegel im menschlichen Plasma ca. 8,5 mg/dl beträgt (KERBIRION et GRIFFIN, 1978). Im Gegensatz zum Gewebsskallikrein spielt das Plasmaskallikrein eine

bedeutende Rolle im Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-system. Es wird physiologisch durch den konvertierten Hagemanfaktor im Sinne eines positiven Feedbacks aktiviert (MOVAT, 1979). Zusätzlich kann auch Trypsin Prokallikrein in aktives Plasmakallikrein überführen (WUEPPER et COCHRANE, 1972). Plasmakallikrein wird im Blut rasch an endogene Proteaseninhibitoren des Plas-mas gebunden und so unwirksam gemacht. Von funktio-neller Bedeutung sind vor allem der C 1-Inaktivator, der die höchste Affinität zu Plasmakallikrein besitzt sowie Alpha-2-Makroglobulin (FRITZ et al., 1972; MOVAT, 1979).

c) Kininogene sind Plasmaproteine der Alpha-Globulin-Fraktion und werden vorwiegend in der Leber synthe-tisiert. Im menschlichen Plasma gibt es zwei Kinino-gene: Das hochmolekulare Kininogen (HMWK, MG ca. 120 000) und das niedermolekulare Kininogen (LMWK, MG ca. 50 000). Beide Kininogene haben wesentliche Strukturmerkmale, wie den Kininanteil gemeinsam. Der Anteil des HMWK am Gesamtkininogen beträgt ca. 25% (MÜLLER-ESTERL et FRITZ, 1984)

Plasmakallikrein spaltet bevorzugt das hochmoleku-lare Kininogen unter Freisetzung des Nonapeptids Bradykinin. In gleicher Weise wirken die weniger spezifischen Kininogenasen Trypsin und Plasmin. Die Gewes kallikreine setzen das Decapeptid Kallidin (Lys-Bradykinin) vorwiegend aus dem niedermolekula-ren Kininogen frei. Wenn pepsinähnliche Enzyme zu-sammen mit trypsinähnlichen Enzymen mit Kininogenen reagieren, wird hauptsächlich das Undecapeptid Methionyl-Lysyl-Bradykinin freisetzt (IWANAGA et al., 1977; MOVAT, 1979).



Kallidin und Met-Lys-Bradykinin werden durch Amino-peptidasen des Plasmas rasch in Bradykinin überführt (ERDÖS et YANG, 1970).

d) Kininasen. Die Plasma-Halbwertszeit der Kinine ist kurz (ca. 30 sec.). Sie werden durch eine große Zahl von Proteasen rasch abgebaut; die wichtigsten sind Kininase I und Kininase II.

Kininase II (=Carboxypeptidase N), ein Glycoprotein (MG ca. 160 000), wird in der Leber synthetisiert und ins Blut abgegeben. Es inaktiviert Kinine durch Abspaltung des C-terminalen Arg(inin)-Restes, spaltet aber auch Fibrinopeptide und Anaphylatoxine (C 3a, C 5a). Kininase I ist identisch mit dem Anaphylatoxininaktivator des Komplementsystems (ERDÖS, 1979).

Kininase II-Aktivität findet man vor allem an der Oberfläche von Endothelzellen. Lungen-, Nieren- und Hodengewebe besitzen besonders hohe Kininase II-Konzentrationen (RYAN et al., 1975). Kininase II ist identisch mit dem Angiotensin converting enzyme (ACE). Das Enzym ist eine Peptidyl Dipeptidase (Glycoprotein, MG ca. 130 000), die das Dipeptid Phe-Arg*abspaltet und dadurch Bradykinin inaktiviert bzw. Angiotensin I in Angiotensin II überführt. Die Affinität von Kininase II zu Bradykinin ist dabei größer als zu Angiotensin I (ERDÖS, 1979).

1.2.2 Kinine als Schock- und Entzündungsmediatoren

Kallikreine und Kinine wurden zuerst aufgrund ihres hypotensiven Effekts beschrieben. Intravenöse Injektion bereits minimaler Mengen (10 pg BK) führt zu einem schnellen, reversiblen Blutdruckabfall, gefolgt von einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens; weshalb die Kinine schon früh zu den humoralen Schockmediatoren gezählt wurden (FREY et al., 1969; RICHARDSON et WITHERINGTON, 1977).

Die Kinine sind ferner in der Lage, einen Entzündungsvorgang auszulösen mit den klassischen Zeichen Tumor, Rubor, Calor und Dolor:

- a) Kinine erhöhen die Gefäßpermeabilität. Die Folge ist eine Exsudation von proteinreicher Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe, schließlich ein interstitielles Ödem und vermehrte Leukozytenmigration.
- b) Leukozytenmobilisation und Phagozytose werden zusätzlich durch Chemotaxis gefördert (LEWIS, 1962).
- c) Durch periphere Vasodilatation bewirken die Kinine einen vermehrten Bluteinstrom in das Kapillarbett.
- d) Kinine haben eine starke schmerzerzeugende Wirkung (ARMSTRONG, 1970).

Außerdem steigern Kallikreine bzw. Kinine die Zellteilung und könnten dadurch auch für die Proliferation und Regeneration bei entzündlichen Prozessen bedeutsam sein (SCHUTTE et LINDNER, 1977; JOHNSON, 1979).

1.2.3. Kininrezeptoren und sekundäre Überträger

Kinine können andere Gewebshormone wie Histamin oder Serotonin und Katecholamine aus der Nebenniere freisetzen. Eine wesentliche Bedeutung kommt der Interaktion des KKS mit den Prostaglandinsystem zu (TERRAGNO et TERRAGNO, 1979).

Die Wirkung der Kinine auf die Gefäße kann direkt durch spezifische Kininrezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur oder durch sekundäre Freisetzung vasoaktiver Prostaglandine vermittelt werden (REGOLI et BARABÉ, 1980). Das Vorhandensein intakter Endothelzellen als Ort der Prostaglandinsynthese ist keine Voraussetzung der Kininwirkung (REGOLI et al., 1982), aber Prostaglandine können Modulatoren bzw. Mediatoren bestimmter Kinineffekte sein (NASJLETTI et MALIK, 1979; McCONN et al. 1981; VIO et al., 1983).

Die Prostaglandinsynthese in Geweben hängt von der Verfügbarkeit mehrfach ungesättigter Fettsäuren (sogenannter Präkursoren wie z.B. Arachidonsäure) ab, die aus Gewebosphospholipiden durch Alcyldhydrolasen (z.B. Phospholipase A) freigesetzt werden (KUNZE et VOGT, 1971). Aus freier Arachidonsäure können dann entweder cyclische Endoperoxide (Cyclooxygenase-Weg) oder nichtcyclische Leukotriene (Lipoxygenase-Weg) gebildet werden. Isomerasen des Plasmas wandeln die cyclischen Endoperoxide schließlich in die eigentlichen Prostaglandine um, die stark unterschiedliche vasomotorische Effekte besitzen. Prostaglandine sind lokal wirkende Gewebshormone. Sie werden schon direkt am Syntheseort oder aber bei der Lungenpassage (außer PG I) metabolisiert (ARMSTRONG et al., 1977).

Kinine können die Prostaglandin-Produktion durch Aktivierung der Phospholipase A stimulieren und durch Aktivierung der PGE-9-Ketoreduktase die Umwandlung von PGE_2 zu PGF_2 bewirken (TERRAGNO et al., 1972, 1979; NASJLETTI et MALIK, 1979). Die Art der Arachidonsäureprodukte, die durch Kinine vermehrt freigesetzt werden, ist in den einzelnen Geweben unterschiedlich. In arteriellen Gefäßen scheinen PGE_2 und PGI_2 (Prostacyclin) die Vasodilatation zu vermitteln (WONG et al., 1977; JUAN et SAMETZ, 1983). Dagegen bewirkt Bradykinin in venösen Gefäßen einen Anstieg des vasokonstriktorisch wirkenden PGF_2 (MONCADA et al., 1977; WONG et al., 1977).

Einige tierexperimentelle Ergebnisse deuten darauf hin, daß Prostaglandine (PGE) oder Lipoxygenase-Produkte (Leukotriene) auch bei der Vermittlung des permeabilitätssteigernden Kinineffektes beteiligt sein könnten (MONCADA et al., 1973; SEEGER et al., 1983).

1.2.4. Plasmakallikrein-Kinin-System (PKKS)

Die physiologische Bedeutung des PKKS liegt (neben der Kininbildung) in seiner Beteiligung an Blutgerinnung, Fibrinolyse und Komplementsystem.

a) Plasmakallikrein (Fletcher-Faktor) und HMWK (Fitzgerald-Faktor) sind wichtige Gerinnungsfaktoren und an der Aktivierung des intrinsischen Blutgerinnungssystems beteiligt. HMWK ist dabei das Bindeglied für die Anlagerung von inaktivem Faktor IX und von Plasmapro-kallikrein an negativ geladene Oberflächen. Vermittelt wird diese Funktion durch eine stark positiv geladene Sequenz im Kininogenmolekül, dem histidinreichen Peptid. Plasmakallikrein ist verantwortlich für die rasche Aktivierung des Hagemanfaktors, während aktivierter Hageman-faktor seinerseits in Art eines positiven Feedback-Mechanismus Plasmapro-kallikrein in Plasmakallikrein überführt (COCHRANE et al., 1973; KAPLAN et al., 1976; MOVAT, 1979).

b) Die gegenseitige Hagemanfaktor/Plasmakallikrein-Aktivierung hat auch eine zentrale Bedeutung für die Aktivierung des Fibrinolyse-systems. Plasminogen wird durch den Einfluß von aktiviertem Hagemanfaktor in das fibrinolytisch aktive Plasmin überführt (MOVAT, 1979).

c) Durch Aktivierung von Komplementfaktoren C $1\bar{r}$, C $1\bar{s}$, C 3-Konvertase und C 5, kann Plasmakallikrein als drittes Kaskadensystem auch das Komplementsystem in Gang setzen (Di SCIPIO et al., 1982).

1.3. Fragestellung

Die Beteiligung der Kinine an den schweren Lungenveränderungen im Verlauf einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis sollte in einem Tiermodell untersucht werden.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Kommt es während der AHP zu einer vermehrten Kininfreisetzung?
2. Welche Veränderungen treten im Verlauf der AHP bei der Lungenfunktion und in der pulmonalen Zirkulation auf?
3. Können morphologische Lungenveränderungen nachgewiesen werden, die auf eine gesteigerte Kininfreisetzung zurückzuführen sind?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Experimentelle Pankreatitis

2.1.1. Wahl des Versuchstieres

Wir verwendeten für unsere Untersuchungen Hausschweine als Versuchstiere, da sie aus folgenden Gründen als besonders geeignet erscheinen:

Das Kallikrein-Kinin-System des Schweins ist gut erforscht und dem des Menschen sehr ähnlich (GEIGER et al., 1981). Insbesondere ist die Struktur des Schweine-Pankreas-Kallikrein vollständig aufgeklärt (FIEDLER, 1979).

Im Vergleich zu Hunden sind bei Schweinen die anatomischen Gegebenheiten des Gastrointestinaltraktes denen des Menschen ähnlicher. Schweine besitzen wie der Mensch nur einen einzigen Ausführungsgang des Pankreas, Hunde hingegen zwei, teilweise sogar vier Ausführungsgänge, was die zuverlässige experimentelle Induktion einer AHP erschwert (WANKE, 1982).

Schweine sind bezüglich der hämodynamischen Reaktion im Schock dem menschlichen Organismus sehr ähnlich, und für die wichtigsten hämodynamischen und laborchemischen Größen sind Normalwerte an einem größeren Kollektiv erhoben worden (GLODECK et al., 1981).

2.1.2. Das Pankreatitismodell

AHP kann experimentell auf viele Arten induziert werden. Beeinflußt durch die Arbeiten von OPIE und

HALSTEDT über die zentrale Bedeutung des biliären Reflux in der Pathogenese der akuten Pankreatitis, haben viele Untersucher diesen Prozeß experimentell kopiert. Besser als die Ligatur des Ausführungsganges direkt vor der Papilla Vateri und die Injektion homologer oder heterologer Galle, hat sich dabei die intraduktale Instillation von Taurocholsäure (TCA) bewährt und wird heute am häufigsten angewendet (Übersicht: WANKE, 1982). Na-Taurocholat-Lösung führt unmittelbar nach intraduk-taler Injektion unter hohem Druck zu Koagulationsnekro-sen der Speicheldrangepithelien und Acinuszellen. Im wei-teren Verlauf bedingen ein vaskuläres Ödem und flächen-hafte Blutungen eine primär mechanische Gefügesprengung der Lobuli und Acini. Sekundär werden in den zerstörten Acinuszellen die lipolytischen und proteolytischen Pro-enzyme aktiviert. Bei gleichzeitiger Gangligatur nach Instillation der TCA kann das Ausmaß der Pankreasnekro-tisierung (in Korrelation zu Menge, Konzentration und Kontaktzeit der TCA) in weniger als 60 Minuten zum Voll-bild der hämorrhagischen Pankreatitis führen (WANKE, 1970).

2.1.3. Versuchsgruppen

Es wurden zwei Versuchsgruppen gebildet. In 18 Schweinen wurde durch retrograde Injektion von 10%iger Na-Tauro-cholsäure in den Pankreasgang experimentell eine akute hämorrhagische Pankreatitis induziert (AHP-Gruppe). 6 Kontrolltiere wurden lediglich laparotomiert, im übrigen aber gleich behandelt (KONTROLL-Gruppe). Die Zuordnung der einzelnen Tiere zu den Versuchsgruppen erfolgte bei Versuchsbeginn durch ein gewichtetes Losverfahren.

2.1.4. Versuchsvorbereitung

a) Versuchstiere

Verwendet wurden 24 Hausschweine beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von $19,4 \text{ kg} \pm 0,41 \text{ sem}$. Die Tiere wurden von einem staatlichen Versuchsgut bezogen (Auszuchttiere). 24h vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere nur noch Wasser zu trinken.

b) Anästhesie

Prämedikation aller Tiere mit 40mg Azaperon (Stresnil^R, Janssen GmbH) + 250 mg Metomidat-Hydrochlorid (Hypnodil^R, Janssen GmbH) intraperitoneal. Venae sectio in Lokalanästhesie mit Lidocain 1% (Xylocain 1%, Steigerwald GmbH). Nach Legen der Gefäßkatheter wurde die Operation in Allgemeinanästhesie mit Pentobarbital (Nembutal^R, CEVA GmbH) durchgeführt und die Narkose durch 1 ml Bolusinjektionen bis Versuchsende aufrechterhalten.

c) Beatmung

Die Tiere wurden über ein Tracheostoma intubiert und mit einer Starling-Pumpe maschinell beatmet (Atemzugvolumen 15-20 ml/kg KGW, Frequenz 10-16 Hübe/min, bei einem FiO_2 von 0,35). Die Beatmungsfunktion wurde während der Stabilisierungsphase durch Blutgasanalysen kontrolliert und die Respiratoreinstellung danach nicht mehr verändert.

2.1.5. Operation und Versuchsablauf

In Rückenlage wurden den Tieren unter aseptischen Bedingungen zunächst Gefäßkatheter (Cavafix^R, Braun Melsungen) über die Arteria carotis communis in die Aorta ascendens und über die linksseitige Vena jugularis interna in die Vena cava superior eingeführt; ein doppellumiger Thermistor-Ballon-Katheter^{*} (7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter, Gould Medical GmbH) wurde über die rechtsseitige Vena jugularis interna unter Druckkurvenbeobachtung in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Eine surpupubische Blasen-fistel (Cystofix^R, Braun Melsungen) wurde zum Ab-leiten und Sammeln des Urins angelegt. Nach einer anschließenden Stabilisierungsphase von ca. 60 Mi-nuten wurden durch hämodynamische Messungen und Blutabnahmen die Ausgangswerte ermittelt.

Nach einer medianen Oberbauchlaparotomie wurde zu-nächst der Ductus pancreaticus an der Einmündungs-stelle ins Duodenum dargestellt. Ein dünnlumiger Katheter (0,6X0,9 mm, Vygon Aachen) wurde ca. 5 mm tief in den Pankreasgang bis vor dessen Aufzweigung in Hauptgang und Ductus accessorius eingeführt und mit einer um den Pankreasgang geschlungenen Liga-tur sicher fixiert. Zur Überprüfung der korrekten Lage des Katheters wurde eine Pancreaticographie mit Kontrastmittel (Conray^R60, Byk Gulden Konstanz) durchgeführt (siehe Abb. 2). Anschließend wurde durch manuelle Injektion von 1 mg/kg KGW Na-Tauro-

cholsäure 10% (Einspritzdauer ca. 3-4min) in den Pankreasgang die Pankreatitis induziert. Danach wurde der Katheter entfernt und der Pankreasgang ligiert. Nahe der Bauchspeicheldrüse wurde eine weiche Magensonde (PFM Köln) als Drainage in die Peritonealhöhle eingelegt und gesondert ausgeführt; abschließend schichtweiser Verschuß der Bauchdecke. Die Kontrolltiere wurde nur laparotomiert, sonst aber gleich behandelt.

Schon einige Sekunden nach Beginn der Injektion der TCA in den Pankreasgang zeigten sich intensive Veränderungen. Zunächst eine Rotverfärbung des Pankreas als Zeichen der Hyperämie, nach 5-10 min eine zunehmende Ödementwicklung und als Zeichen der Zellzerstörung Austritt von Blut unter die Kapsel, später verfärbte sich das Organ violett bei gleichzeitig beginnender Ascitessekretion an der Oberfläche der Kapsel.

Jedes Tier aus der AHP-Gruppe erhielt 150 ml/h Ringerlösung (Dr. E. Fresenius Oberursel) über den venösen Zugang infundiert, Kontrolltiere erhielten nur 100 ml/h.

Alle Tiere aus der AHP-Gruppe starben innerhalb von 5 bis 12 h im pankreatogenen Schock. Kontrolltiere wurden nach 14 h durch eine Injektion von 20 ml Pentobarbital intravenös getötet. Unmittelbar nach Todeseintritt wurden alle Tiere obduziert.



Abb. 2: Pancreaticographie vor Induktion der AMP.
 Darstellung des Pulmonaliskatheters.

2.1.6. Versuchsprotokoll und Auswertung

Blutabnahmen, Blutgasanalysen sowie hämodynamische Messungen erfolgten 3 x vor Operation und 10, 30 und 60 min nach Einsetzen der Pankreatitis; im weiteren Verlauf halbstündlich.

Um bei den unterschiedlichen Überlebenszeiten die Daten aller Experimente statistisch auswerten zu können, wurde jeder Verlauf in 4 Stadien mit vergleichbaren Meßpunkten eingeteilt (siehe Abb. 3): A: Praeoperativer Ausgangswert, Op.: Intraoperativ vor Einsetzen der Pankreatitis, 10 und 30 min nach Einsetzen der Pankreatitis, am Ende des ersten und zweiten Überlebensdrittels, 60 und 30 min praefinal bzw. nach Ablauf von 14 h für die Kontrolltiere. Der praoperative Ausgangswert war stets der Mittelwert von 3 zu unterschiedlichen Zeitpunkten praoperativ entnommenen Blutproben.

Die statistische Auswertung der Unterschiede der Meßdaten erfolgte nach dem WILCOXON-Test für Paardifferenzen und für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Die Unterschiede wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweiseitiger Fragestellung kleiner als 5% war. Bei allen Mittelwerten wurde der mittlere Fehler des Mittelwerts (SEM) angegeben.

Abb. 3:

VERSUCHSPROTOKOLL

AHP

n = 18

Kontrolle n = 6

I. Laborparameter

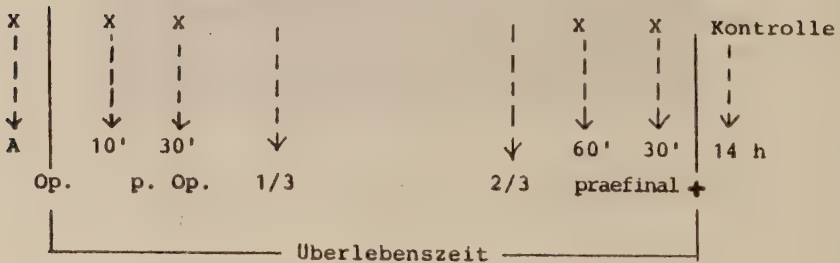
1. Gewebsskallikrein im Plasma
2. Plasma-Prokallikrein im Plasma
3. Kininogen (HMWK/LMWK) im Plasma
4. Gesamteiweißkonzentration im Plasma
5. Hämatokrit
6. Leukozyten

II. Atemfunktion

1. Arterielle Sauerstoffspannung (PO_2)
2. Arterielle Kohlendioxyspannung (PCO_2)

III. Hämodynamik

1. Arterieller Blutdruck (AP)
2. Zentralvenöser Druck (ZVD)
3. Pulmonalarteriendruck (PAP)
4. Pulmonaler Kapillarverschlußdruck (PCWP)
5. Herzzeitvolumen (HZV)
6. Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
7. Plasmavolumen



2.1.7. Sonstige Untersuchungen, Histologie

Urin und Ascites wurden kontinuierlich gesammelt und die Menge stündlich gemessen.

Lungenbiopsien wurden praeoperativ und zweistündlich postoperativ über eine linksseitige antero-laterale Thorakotomie entnommen. Zwischen den Entnahmen wurde der Thorax verschlossen und durch eine Thoraxdrainage entlüftet.

Post mortem wurden Lunge und Pankreas makroskopisch inspiziert und Proben zur histologischen Untersuchung entnommen. Alle Gewebeproben zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden in 5% Formalinlösung fixiert.

2.1.8. Aufbereitung der Blutproben

Insgesamt wurden etwa 150 ml Blut entnommen. Dies entspricht etwa 8% des durchschnittlichen Gesamtblutvolumens.

Heparinisiertes Blut: 10 I.E. Heparin-Na/ml Blut

Citrat-Blut: 3,8% Na-Citrat, 0,1 ml/ml Blut

EDTA: Proben: K-EDTA präparierte Probenröhrchen (Sarsted GmbH Rommelsdorf)

Lactat-Proben: 1 ml 0,6N Perchlorsäure/ml Blut zur Erlangung eines eiweißfreien Überstandes.

Unmittelbar nach Abnahme wurden alle Proben mit 2600x g für 10 min bei 20°C zentrifugiert und der Überstand abpipettiert.

Plasma- und Serumproben wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend bei - 80°C gelagert.

2.2. Zusatzversuche, Bradykinin-Infusion

2.2.1. Versuchsplanung

Die Beteiligung der Kinine in der Frühphase der bei AHP beobachteten Lungenveränderungen wurde untersucht. Dazu wurde gesunden Tieren eine vergleichbare Menge des bei den Vorversuchen freigesetzten Bradykinins infundiert.

Die Ergebnisse der Vorversuche zeigten eine ca. 70%ige Reduktion des Totalkininogen-Spiegels im Verlauf der AHP. Um die zu infundierende Bradykinin-Menge zu ermitteln, wurde aus den durchschnittlichen Ausgangswerten der Tiere der AHP-Gruppe der durchschnittliche Bradykinin-Pool eines Versuchstieres errechnet. Davon wurden 70% als maximal zu infundierende Bradykinin-Dosis (C) angenommen.

Freisetzbare Bradykinin bei unbehandelten Tieren (vor Induktion der AHP) aus 1 ml Plasma:

$$(A) = 1,8 \pm 0.03 \mu g$$

Durch Multiplikation mit dem durchschnittlich ermittelten Plasmavolumen ($x = 1380 \pm 49$ ml) ergibt sich ein durchschnittlicher totaler Bradykinin-Pool der Versuchstiere von:

$$(B) = 2,5 \text{ mg}$$

$$(C) = 1,7 \text{ mg} = 70\%$$

2.2.2. Versuchsvorbereitung

Verwendet wurden 5 Hausschweine beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Gewicht von 20,5 kg $\pm$ sem. Die Tiere stammten aus der gleichen Zucht wie in den Vorversuchen.

Prämedikation, Narkose und Gefäßkatheterisierungen wurden wie bei den Vorversuchen (siehe dort) durchgeführt.

Abweichend vom Vorgehen bei den Pankreatitis-Experimenten wurden die Tiere aber hier nicht intubiert und atmeten spontan Raumluft, um mögliche Lungenveränderungen durch die maschinelle Beatmung auszuschließen.

Für die Durchführung der Bradykinin-Infusion wurde über die Vena femoralis ein zusätzlicher zentralvenöser Katheter eingeführt.

2.2.3. Durchführung der Bradykinin-Infusion

Eine Lösung von

4 mg Bradykininacetat (Roth Karlsruhe)

in 100 ml 0,9% NaCl Lösung

wurde mittels eines Perfusors über eine Dauer von 2 - 4 h

mit einer Durchflußgeschwindigkeit von

4 - 16 μ g $\cdot$ kg KGW/ h

zentralvenös infundiert. Die applizierte Maximaldosis war in jedem Fall kleiner als 1,2 mg Bradykinin.

Die Dosierung wurde so gesteuert, daß der arterielle Druck durch die Bradykinin-Infusion um ca. 10 mmHg erniedrigt wurde. Dies wurde als Indiz für die pharmakologische Wirksamkeit der applizierten Bradykinin-Menge gewertet.

Dabei zeigte sich mit zunehmender Versuchsdauer eine deutliche Abschwächung der Kinin-Wirksamkeit. Um weiterhin eine arterielle Drucksenkung von 10 mmHg zu erreichen, mußte die Infusionsgeschwindigkeit der Bradykinin-Lösung bis auf maximal $16 \mu\text{g} \cdot \text{kg KGW}/\text{h}$ gesteigert werden. Nach Beendigung der Bradykinin-Infusion beobachteten wir regelmäßig einen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks über den Ausgangswert hinaus.

2 der 5 Tiere erhielten zusätzlich $40 - 120 \text{ mg} \cdot \text{kg}/\text{h}$ des Kininase II - Inhibitors Captopril (Heyden München) intravenös. Dies konnte die für die angestrebte Blutdrucksenkung erforderliche Bradykinin-Konzentration um ca. 50% reduzieren; die alleinige Infusion von Captopril in der angegebenen Dosierung führte zu keiner meßbaren Blutdruckreduktion.

2.2.4. Versuchsprotokoll und Auswertung

Hämodynamische Messungen und Blutgasanalysen erfolgten 3 x vor Beginn der Bradykinin-Infusion, danach halbstündlich.

Lungengewebsproben zur histologischen Untersuchung wurden bei allen Tieren aus der gleichen Organregion entnommen.

Die Auswertung erfolgte für den Ausgangswert (Mittelwert aus 3 Messungen) und die letzte Messung unmittelbar vor Beendigung der Bradykinin-Infusion nach dem WILCOXON-Test für Paardifferenzen.

2 Tiere wurden nach 2 h, 3 Tiere wurden nach 4 h durch eine Bolusinjektion von 20 ml Pentobarbital intravenös getötet und sofort obduziert.

2.2.5. Aufbereitung der Gewebeproben

Proben zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden in 5% Formalinlösung fixiert.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden ca. 2 mm dicke Gewebsscheiben in 25%iger Glutaraldehydlösung für 2 h fixiert und anschließend in Natriumcacodylat-Puffer gespült.

VERSUCHSPROTOKOLL

n = 5

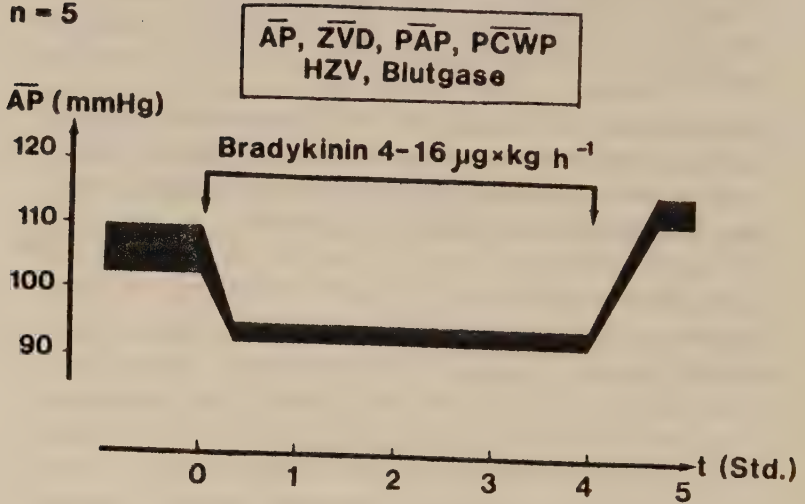


Abb. 4: Modell zur Prüfung des Kinineinflusses auf die frühen Lungenveränderungen bei experimentellen AHP. Steuerung der Bradykinin-Infusion durch Blutdrucksenkung um 10 mmHg.

3. ERGEBNISSE (PANKREATITIS-VERSUCHE)

3.1. Laborparameter

3.1.1. Gewebskallikrein

Heparinisiertes Blut wurde zu den im Versuchsprotokoll angegebenen Zeitpunkten aus dem zentralvenösen Katheter entnommen und bei Raumtemperatur zentrifugiert (10 min bei 2600x g). Anschließend wurde das Plasma abpipettiert, in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bis zur Messung bei - 20°C gelagert.

In unserer Studie konnten wir die Gewebskallikreinkonzentration im Plasma mit dem von FINK und Mitarbeitern 1978 entwickelten Radioimmunoassay (RIA) für Schweine-Pankreaskallikrein messen. Beschreibung und Diskussion der Methode siehe bei KORTMANN, 1984.

Um den Plasmaeiweißverlust im Verlauf der AHP zu berücksichtigen, wurden die Plasmaspiegel stets auf die ermittelten Gesamteiweiß-Konzentrationen im Plasma bezogen. Die ermittelten Ausgangswerte der AHP-Gruppe ($6,22 \pm 0,44$ ng/g Protein) und der Kontrollgruppe ($5,17 \pm 0,56$ ng/g Protein) waren statistisch nicht signifikant unterscheidlich.

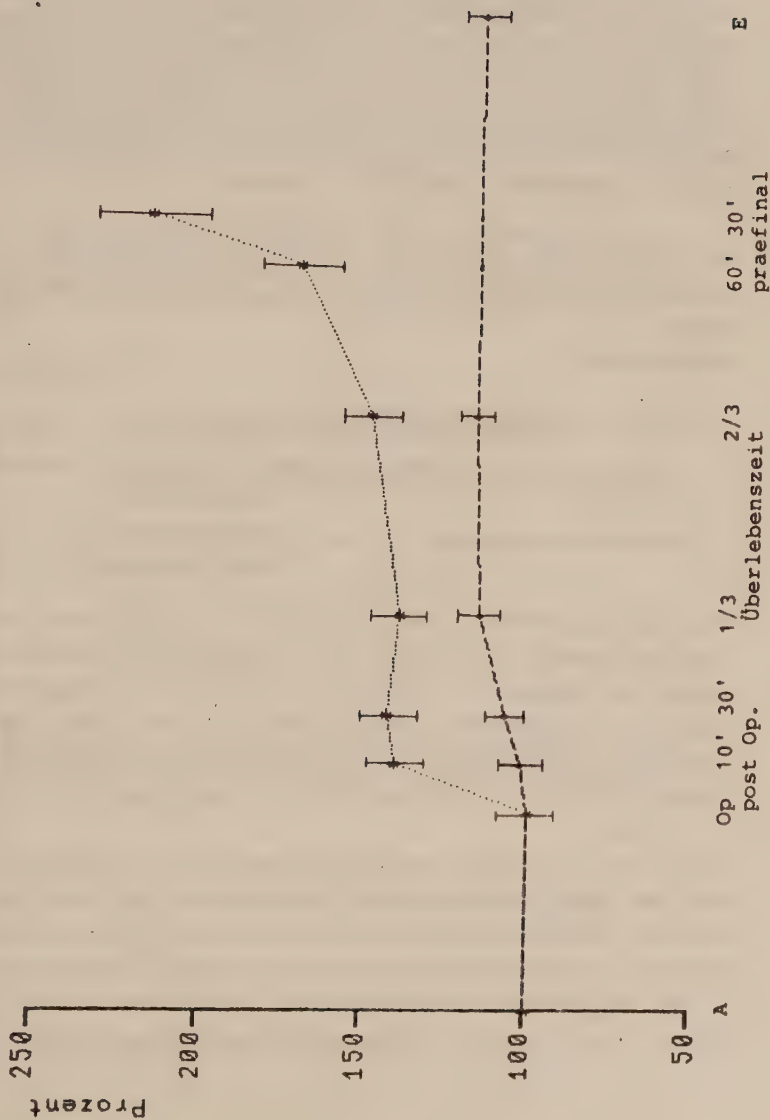
Bereits 10 min nach Induktion der Pankreatitis war das Gewebsskallikrein im Plasma der Tiere der AHP-Gruppe signifikant erhöht. Einen erneuten Anstieg bis auf einen Maximalwert von $215 \pm 15\%$ des Ausgangswertes registrierten wir in der terminalen Schockphase; während der Plasmaspiegel des Gewebsskallikrein bei den Kontrolltieren über die gesamte Versuchsdauer nahezu konstant blieb (Tabelle 2, Abb. 5).

Tabelle 2: Gewebsskallikrein im Plasma (ng/g Protein) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle
A:	100%	100%
10' post Op.	$\Delta \bar{x} 40,5 \pm 6\%$	$\Delta \bar{x} 2,5 \pm 9\%$
	$p < 0,01$	$p > 0,05$
A:	100%	100%
30' praef./E:	$\Delta \bar{x} 115,9 \pm 15\%$	$\Delta \bar{x} 14,9 \pm 12\%$
	$p < 0,01$	$p > 0,05$

--- Kontrolle n=6
 -•- AHP n=18

Abb. 5:
 Geweskalikrein im Plasma (ng/g Protein) $\pm$ sem



3.1.2. Plasmakallikrein

Zur Plasmaprocallikrein-Bestimmung wurden Citrat-Proben zu den üblichen Meßzeitpunkten aus dem zentralvenösen Katheter entnommen. Die Proben wurden anschließend in Plastikreagenzgefäßen bei Raumtemperatur zentrifugiert (15 min; 2600 x g). Die Citratplasmen wurden anschließend in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und bis zur Messung bei -80°C gelagert.

Wir verwendeten zur Messung des Procallikreins das chromogene Substrat S - 2302 (Kabi Diagnostika, Stockholm).

Testprinzip:

1. F XII $\xrightarrow{\text{Kontaktaktivierung}}$ F XIIa
2. Procallikrein $\xrightarrow{\text{F XIIa} + \text{HMWK}}$ Kallikrein
3. H-D-Pro-Phe-Arg-pNA + H₂O $\xrightarrow{\text{Kallikrein}}$ H-D-Pro-Phe-Arg-OH + pNA

Der Test verwendet einen sogenannten Plasma-Procallikrein-Aktivator. Dieser enthält zunächst als Kontaktpphase zur Hageman-Faktor (F XII)-Aktivierung Ellaidinsäure und ein Phospholipid; zusätzlich aber auch F XII und HMWK im Überschuß, um eine möglichst vollständige Procallikrein-Aktivierung sicher zu stellen.

Durch die Verwendung von verdünnten Citrat-Plasma-Proben und durch die kurze Aktivierungszeit ist eine nur geringe Beeinflussung durch Kallikrein-Inhibitoren des Plasmas, Plasmin oder F Xa gewährleistet. F XIIa beeinflußt die Methode ebenfalls nicht (FRIBERGER et al., 1979). Nach Inkubation der verdünnten Plasmaprobe mit

dem Plasmaprokalikrein-Aktivator wird das Tripeptidsubstrat zur Testlösung gegeben. Plasmakallikrein bewirkt die Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA). Die Methode der Aktivitätsbestimmung basiert auf der unterschiedlichen Extinktion des gebildeten pNA und des Originalsubstrates bei 405nm. Der Anstieg der pNA-Bildung bzw. Anstieg der Extinktion $\Delta E/\text{min}$ ist proportional der Enzymaktivität bzw. Konzentration.

Zur Überprüfung der Methode wurde wiederholt eine Standardkurve aus gepoolten und verdünnten (25%, 50%, 75%, 100%) Plasmen aufgestellt (Abb. 6).

Testansatz:

Probe:	50 μl Plasma in 3000 μl Puffer	
Küvette:	Plasma-Prokalikrein-Aktivator	200 μl
	temperieren: 3-4 min, 37°C	
	Probe	200 μl
	mischen und 2 min inkubieren	
	S 2302 (vortemperiert, 37°C)	200 μl
	mischen	
	$\Delta E/\text{min}$ bei 405 nm über 6 min	

Von ΔE wird dann der Leerwert (Probe=100% Puffer) subtrahiert. Die Prokalikrein-Aktivität errechnet sich aus:

$$U/l = \Delta E/\text{min} \times 19100$$

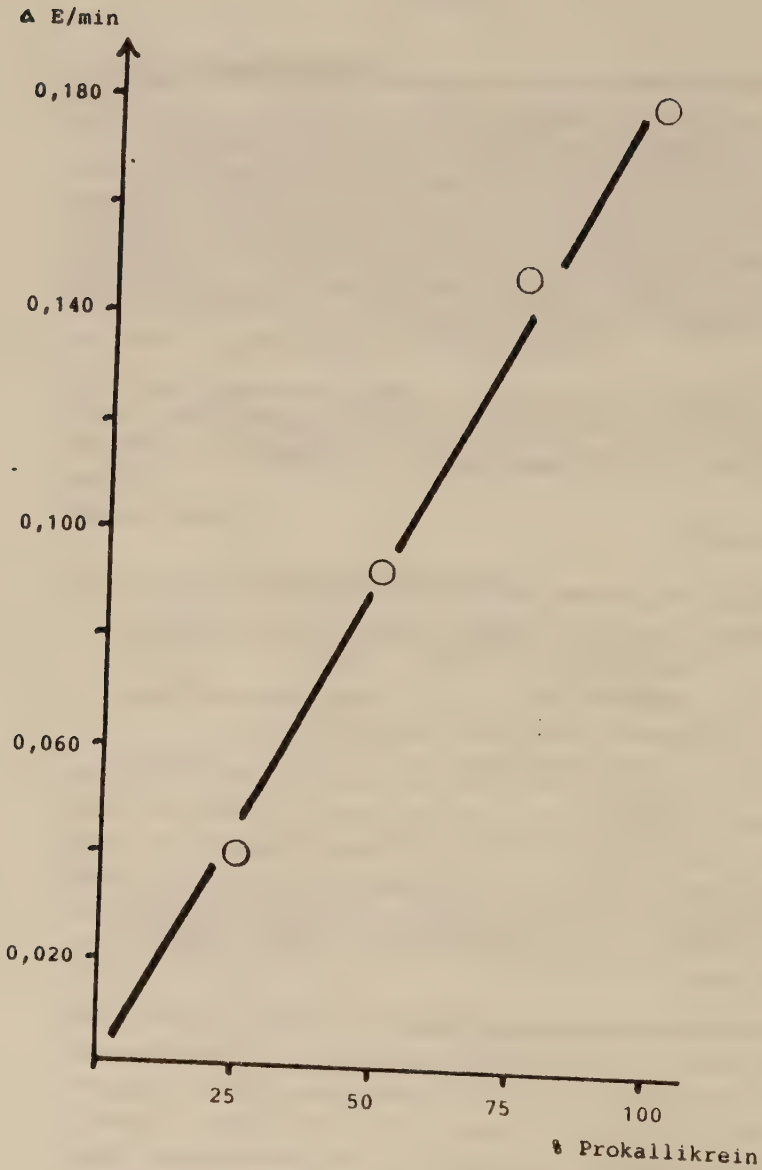


Abb. 6: Standardkurve für die Plasmaprokallikreinbestimmung

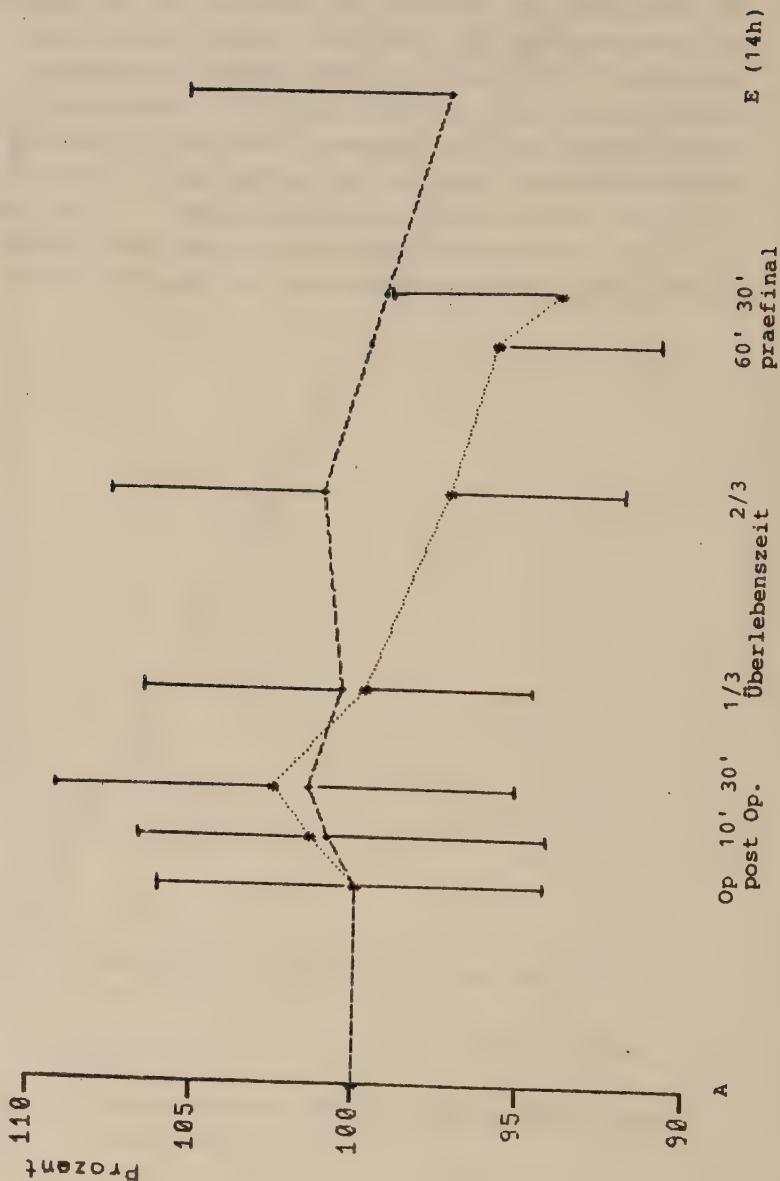
Um eine realistischere Bezugsgröße zu erhalten, wurde die gemessene Aktivität/ml wiederum auf die Proteinkonzentration der jeweiligen Probe bezogen. Als Bezugswert (100%) wurde der Mittelwert der Ausgangswerte ($62,5 \pm 4,1$ U/g Protein) verwendet. Bezüglich der Differenz zwischen Ausgangs- und praefinalem Wert beobachteten wir sowohl in der AHP-Gruppe ($- 5,9\% \pm 6,2\%$, $p > 0,05$) als auch in der Kontroll-Gruppe ($- 2,4\% \pm 8\%$, $p > 0,05$) keine signifikante Änderung der aktivierbaren Plasmaprokalikrein-Konzentration im Blut (Abb. 7).

Abb. 7:

Prokallikrein im Plasma (U/g Protein) $\pm$ sem

--- Kontrolle n=6

--- AHP n=18



A

3.1.3. Kininogenkonzentration im Plasma¹

Zu den im Versuchsprotokoll angegebenen Zeitpunkten wurde heparinisiertes Blut aus dem zentralvenösen Katheter entnommen, zentrifugiert (15 min/ 2600 x g), das Plasma abpipettiert und sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Bis zur Messung wurden die Proben bei -80°C gelagert.

Die Plasma-Kininogenspiegel wurden nach der von UCHIDA und KATORI (1979) beschriebenen Methode bestimmt. Diese Methode erlaubt nicht nur die Messung des Total-Kininogens sondern ermöglicht zugleich die Differenzierung in das niedermolekulare Kininogen (LMWK) und das hochmolekulare Kininogen (HMWK). Dazu wird jede Plasmaprobe zunächst in zwei Teilproben aufgeteilt:

Für die Total-Kininogen-Bestimmung wird zu einer Plasmaprobe, in der zuvor durch Ansäuern und Erhitzen die Kininase-Aktivität zerstört wurde, Trypsin (und Tris Puffer) hinzugegeben. Die Inkubation mit Trypsin bewirkt die Freisetzung von Bradykinin aus dem in den Proben vorhandenen Kininogen; dies sowohl aus dem LMWK als auch dem HMWK. Anschließend wird die Reaktion gestoppt und das freigesetzte Bradykinin mittels eines Radioimmunoassays gemessen. Man gelangt dadurch indirekt über die Menge des freisetzbaren Bradykinins zu einer Quantifizierung des nativen (Kinin-tragenden) Kininogens. Dieser "Umweg" ist notwendig, da sich das native Kininogen und das Kinin-freie Protein immunologisch nicht unterscheiden.

¹Die Bestimmung der Kininogenkonzentrationen wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. G. Bönner, II. Med. Klinik, Universität Köln durchgeführt.

In der zweiten Teilprobe wird zunächst durch Zugabe eines (Kontaktphase-) Aktivators die Aktivierung des Hageman-Faktors und damit auch von Plasmakallikrein angestrebt. Dieses bewirkt den isolierten Verbrauch des in der Probe vorhandenen HMWK. Das allein übrigbleibende LMWK kann dann anschließend nach der oben beschriebenen Methode durch Inkubation mit Trypsin als Bradykinin-Äquivalent gemessen werden.

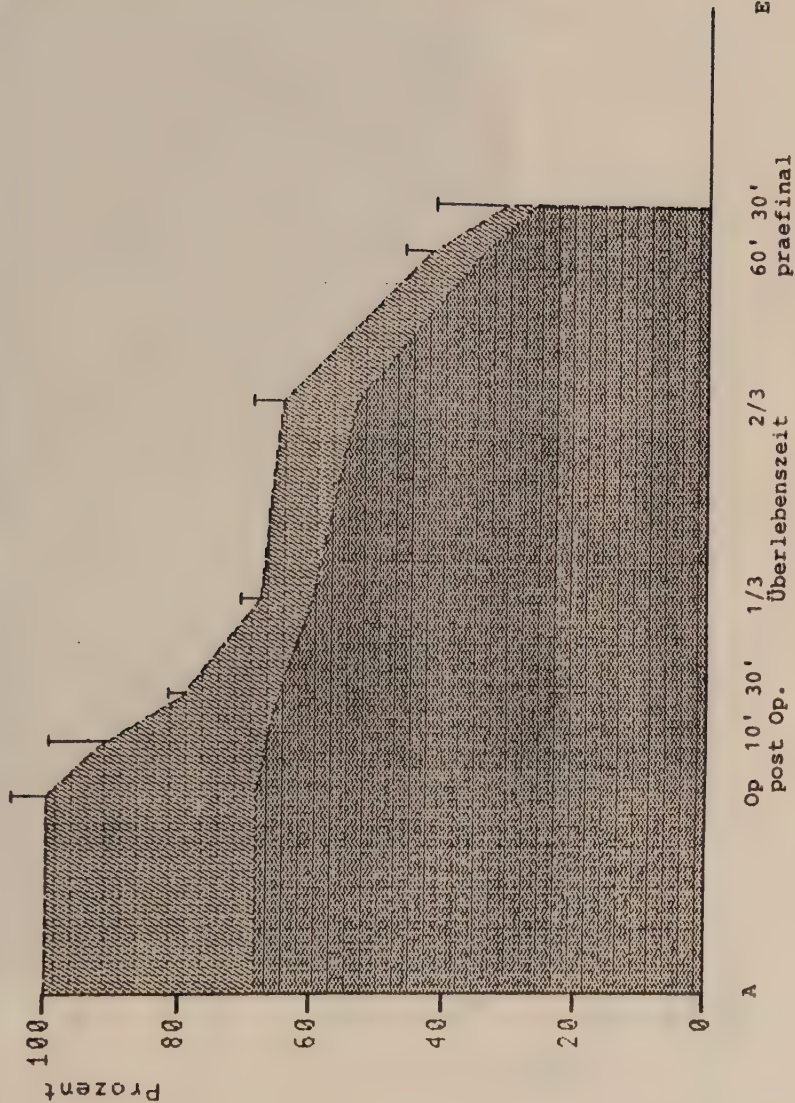
Die Differenz zwischen den BK-Äquivalenten des Total-Kininogens und des LMWK (1 mg BK entspricht ca. 70 mg LMWK) ergibt das BK-Äquivalent für das in der Probe vorhandene HMWK (1 mg BK entspricht ca. 120 mg beim Menschen).

Unsere Messungen ergaben als Ausgangswert im Mittel $1,8 \pm 0,03 \mu\text{g}$ freisetzbare Bradykinin pro ml Plasma (siehe unter 2.2.1., Seite 30). Alle Angaben wurden als Differenz in Prozent zum Ausgangswert gemacht. Wir registrierten einen Total-Kininogenverbrauch bei den Tieren der AHP-Gruppe in den ersten 30 min nach Induktion der AHP von $21 \pm 3\%$ und in der terminalen Schockphase von $69 \pm 10\%$. Die Werte waren im Vergleich zur Kontrollgruppe (ges. Verlust: $-6 \pm 4\%$) signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,01$). Die Differenzierung in HMWK und LMWK ergab bei den Tieren mit AHP einen relativ größeren Verlust des HMWK ($-78 \pm 8\%$). Aufgrund des hohen Anteils des LMWK am Gesamt-Kininogen (ca. 80%) wurde das meiste Bradykinin dennoch aus dem LMWK (ges. Verlust ca. $-66 \pm 9\%$) freigesetzt. Die Tiere der Kontrollgruppe zeigten ebenfalls einen relativ größeren HMWK-Verlust ($-11 \pm 5\%$). Dieser war im Vergleich zum Ausgangswert signifikant (Abb. 8 und 9).

HMUK
LMUK

AHP n= 18

Kininogenkonzentration im Plasma
(μg Bradykinin / g Protein) $\pm$ sem

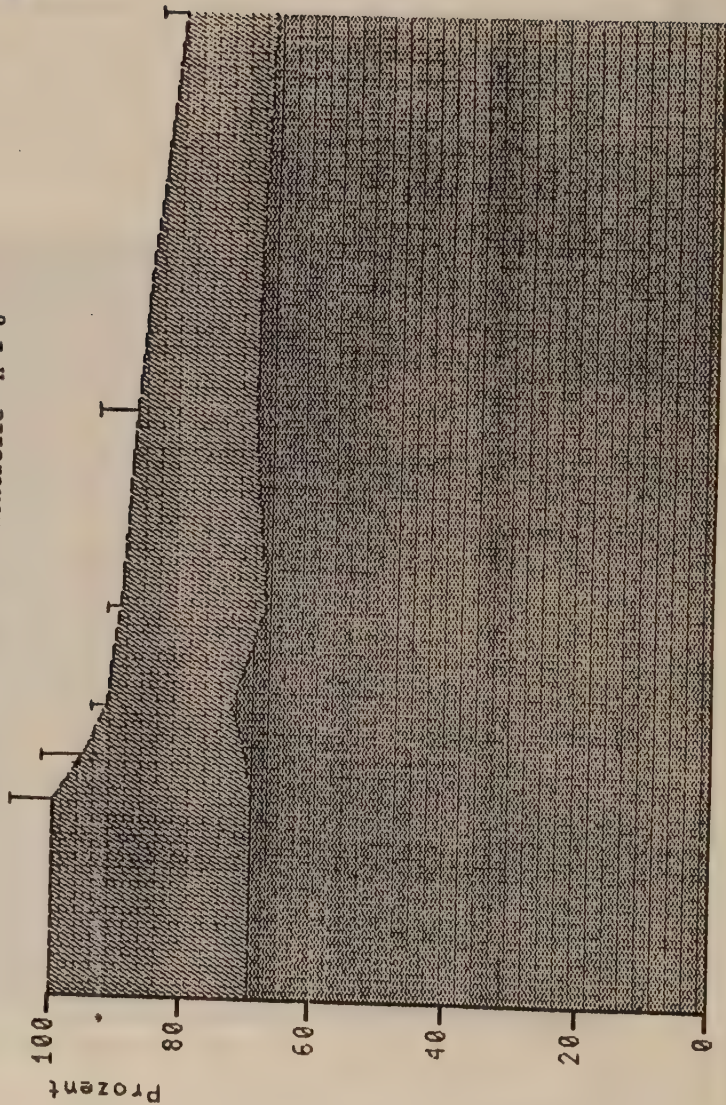
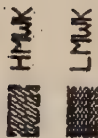


A

Abb. 9:

Kininogenkonzentration im Plasma
(μg Bradykinin / g Protein) $\pm$ sem

Kontrolle $n = 6$



A

Op 10' 30' 1/3 2/3 60' 30'

Post Op
fiber

E (14b)

3.1.4. Eiweißkonzentration im Plasma

Für die Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration wurden heparinisierte Blutproben aus dem zentralvenösen Katheter entnommen, zentrifugiert und die Plasmen bis zur Messung tiefgefroren.

Wir bestimmten die Proteinkonzentration im Plasma nach der BIURET-Methode mit der Test-Combination-Gesamt-Eiweiß (Boehringer Mannheim).

Die Normalwerte für die Gesamteiweißkonzentration sind bei Schweinen je nach Zucht erheblichen Schwankungen unterworfen.. Als Normalwert werden 5,4 - 7,5 g/dl angegeben (GREGOR, 1979). Die von uns ermittelten Ausgangswerte lagen bei $5,48 \pm 0,1$ g/dl (AHP-Gruppe) bzw. $5,90 \pm 0,1$ g/dl (Kontroll-Gruppe). Die Gesamteiweißkonzentration zeigte im Verlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen der AHP-Gruppe und der Kontroll-Gruppe. In beiden Gruppen verminderte sich die Gesamteiweißkonzentration im Plasma über die gesamte Versuchsdauer um ca. 20% (Tabelle 3, Abb. 10). Bei Berücksichtigung des Plasmavolumenverlustes ergibt sich jedoch ein signifikant größerer Proteinverlust bei der AHP-Gruppe (Tabelle 4).

Tabelle 3: Gesamteiweißkonzentration im Plasma (g/dl) $\pm$ sem

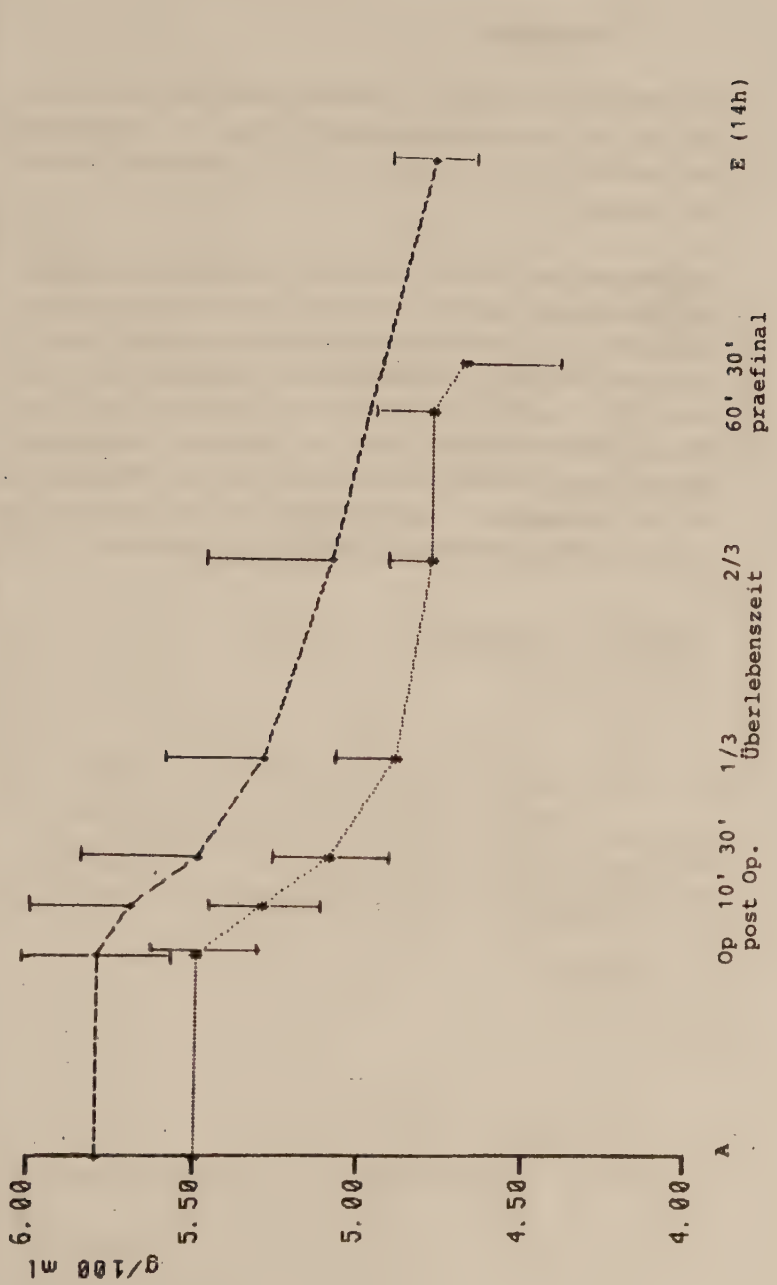
	AHP	Kontrolle	p inter
A:	5,48 $\pm$ 0,10	5,90 $\pm$ 0,20	p > 0,05
30' praef./E:	4,32 $\pm$ 0,13	4,82 $\pm$ 0,15	p > 0,05
$\Delta \bar{x}$	-1,16 $\pm$ 0,11	-1,17 $\pm$ 0,16	p > 0,05
$\Delta \%$	- 21,2	- 18,8	
p intra	p < 0,001	p < 0,05	

Tabelle 4: Gesamteiweiß (g) $\pm$ sem
GE (g/dl) x Plasmavolumen (dl)

	AHP	Kontrolle	p inter
A:	100%	100%	
30' praef./E:	Δx -69,0 $\pm$ 7,8%	Δx -33,9 $\pm$ 6,7%	p < 0,05
p intra	p < 0,001	p < 0,01	

Abb. 10:

Gesamteiweißkonzentration im Plasma (g/dl) $\pm$ sem



3.1.5. Hämatokrit

Der Hämatokrit wurde aus EDTA-Blutproben bestimmt, die zu den im Versuchsprotokoll (Abb. 3) angegebenen Zeitpunkten aus dem zentralvenösen Katheter entnommen wurden.

Die Ausgangswerte der Tiere in den beiden Versuchsgruppen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich und entsprachen etwa dem für das 20 kg schwere Göttinger Miniaturschwein angegebenen Normalwert ($32 \pm 2,7\%$). Der Hämatokrit stieg bei den Tieren der AHP-Gruppe im Zuge des massiven Plasmavolumenverlustes hochsignifikant an. Bei den Kontrolltieren waren Ausgangs- und Endwert statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 5, Abbildung 11).

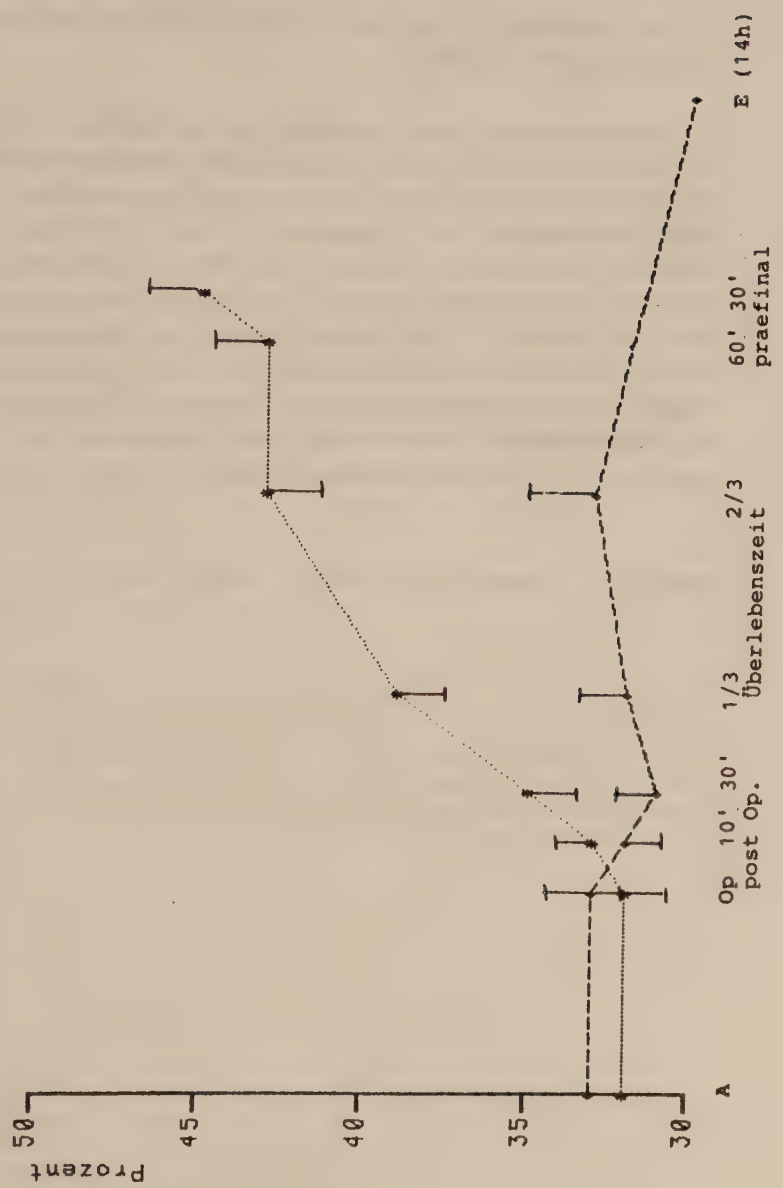
Tabelle 5: Hämatokrit (%) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter
A:	$32 \pm 0,7$	$33 \pm 0,8$	$p > 0,05$
30' praef./E:	$45 \pm 1,0$	$30 \pm 2,1$	$p < 0,02$
p intra	$p < 0,01$	$p > 0,05$	

Abb. 11:

Hämatokrit (Prozent) $\pm$ sem

--- Kontrolle n=6
 -.-.- AHP n=18



3.1.6. Leukozyten

In den routinemäßig gewonnenen EDTA-Proben wurden auch die Leukozyten gezählt.

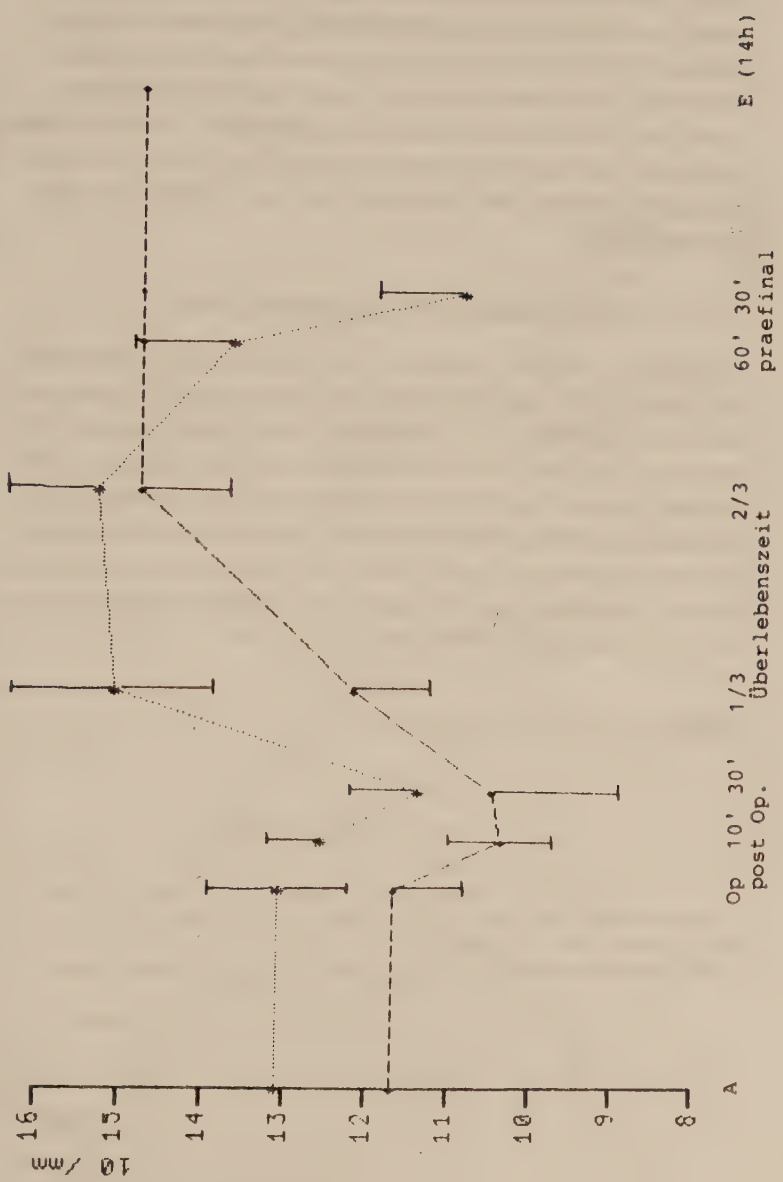
Die Ausgangswerte waren zwischen der AHP-Gruppe und der Kontroll-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Sie stimmten gut mit dem im Vergleich zum Menschen höheren Normalwert für Schweine (12 700 - 14 100/mm³) überein (OLDIGS et al., 1981). Der Verlauf der peripheren Leukozytenzahl zeigte in beiden Versuchsgruppen eine Zunahme in der ersten Hälfte des Versuchs; im letzten Drittel beobachteten wir bei den Pankreatitis-Tieren einen raschen Abfall der Leukozytenzahl unter den Ausgangswert. Dieser Abfall war signifikant im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Tabelle 6, Abb. 12).

Tabelle 6: Leukozyten (1/mm³) . 1000 $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter
2/3 ÜZ:	15,3 $\pm$ 0,9	14,7 $\pm$ 1,5	p > 0,05
30' praef./E:	10,9 $\pm$ 1,2	14,8 $\pm$ 1,1	p < 0,05
p intra	p < 0,05	p > 0,05	

--- Kontrolle n=6
 AHP n=18

Abb. 12:
 Leukozyten ($\times 1000/\text{mm}^3$) $\pm$ sem



3.2. Blutgasanalysen

Heparinisiertes arterielles und gemischtvenöses Blut wurde zu den im Versuchsprotokoll angegebenen Zeitpunkten (siehe Abb. 3) simultan aus dem in der Aorta ascendens liegenden Katheter und aus dem distalen Lumen des Swan-Ganz-Katheters entnommen. In den Proben wurde mit einem Automatik-Gas-Check 940 (AVL Biomedical-Instruments, Bad Homburg) der PO_2 , PCO_2 und der pH gemessen.

3.2.1. Arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2)

Alle Tiere zeigten aufgrund der maschinellen Beatmung mit einer 35% Sauerstoffkonzentration der Inspirationsluft praeoperativ eine erhöhte arterielle Sauerstoffspannung. In den Ausgangswerten und im Verlauf in der ersten Hälfte der Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen. Praefinal wurde bei den Tieren mit AHP jedoch ein im Vergleich zum Ausgangswert signifikant geringerer PaO_2 gemessen (Tabelle 7, Abb. 13).

Tabelle 7: PaO_2 (mmHg) $\pm$ sem

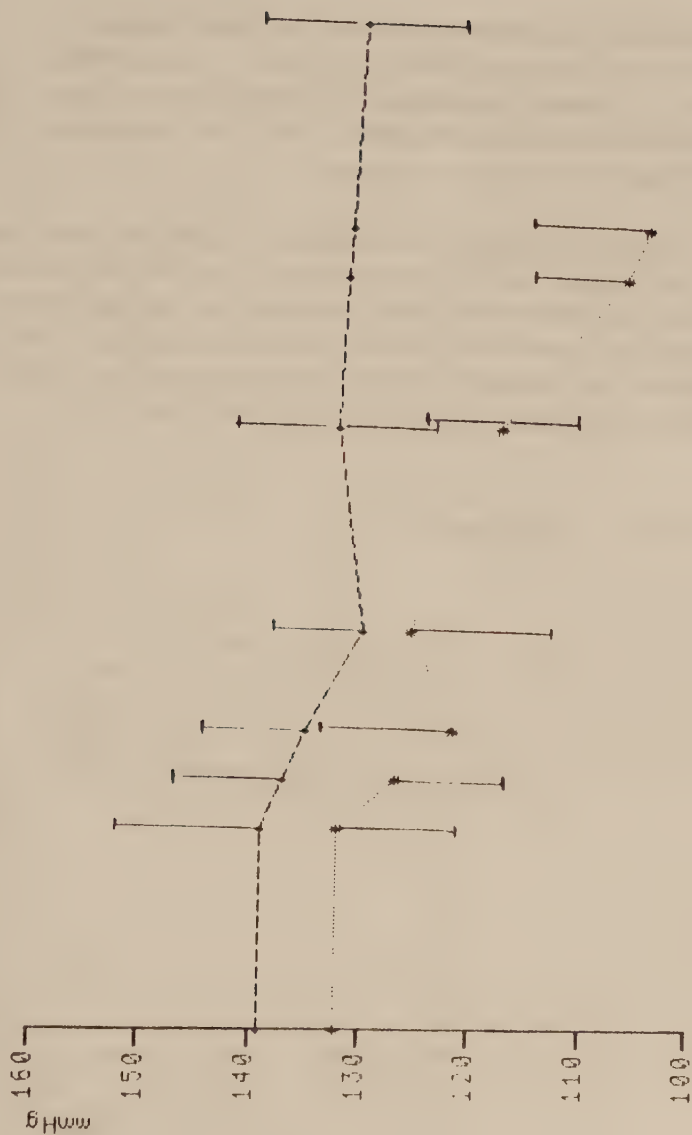
	AHP	Kontrolle	
A:	132 $\pm$ 13	139 $\pm$ 11	p > 0,05
30' praef./E:	104 $\pm$ 12	130 $\pm$ 10	p < 0,05
	p < 0,05	p > 0,05	

--- Kontrolle n=6

--- AHP n=18

Abb. 13:

Arterieller PO_2 (mmHg) $\pm$ sem



A

Op. 10' 30' post Op.

1/3

Überlebenszeit

2/3

Überlebenszeit

60' 30' prae final

E (14h)

3.2.2. Arterielle Kohlendioxydspannung PaCO₂

Die für das ungestreßte Schwein angegebenen Normalwerte im arteriellen Blut (pH: $7,444 \pm 0,035$; PaCO₂: $39,5 \pm 4,5$ mmHg) entsprechen den Verhältnissen beim Menschen (BECKER et BEGLINGER, 1981) und stimmen gut mit unseren Ausgangswerten überein.

Die arterielle Kohlendioxydspannung zeigte bei den Tieren der AHP-Gruppe einen signifikanten Abfall schon in der frühen postoperativen Phase, während bei den Kontrolltieren ein passagerer Anstieg zu verzeichnen war. Die Endwerte der beiden Versuchsgruppen waren nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 8, Abb. 14).

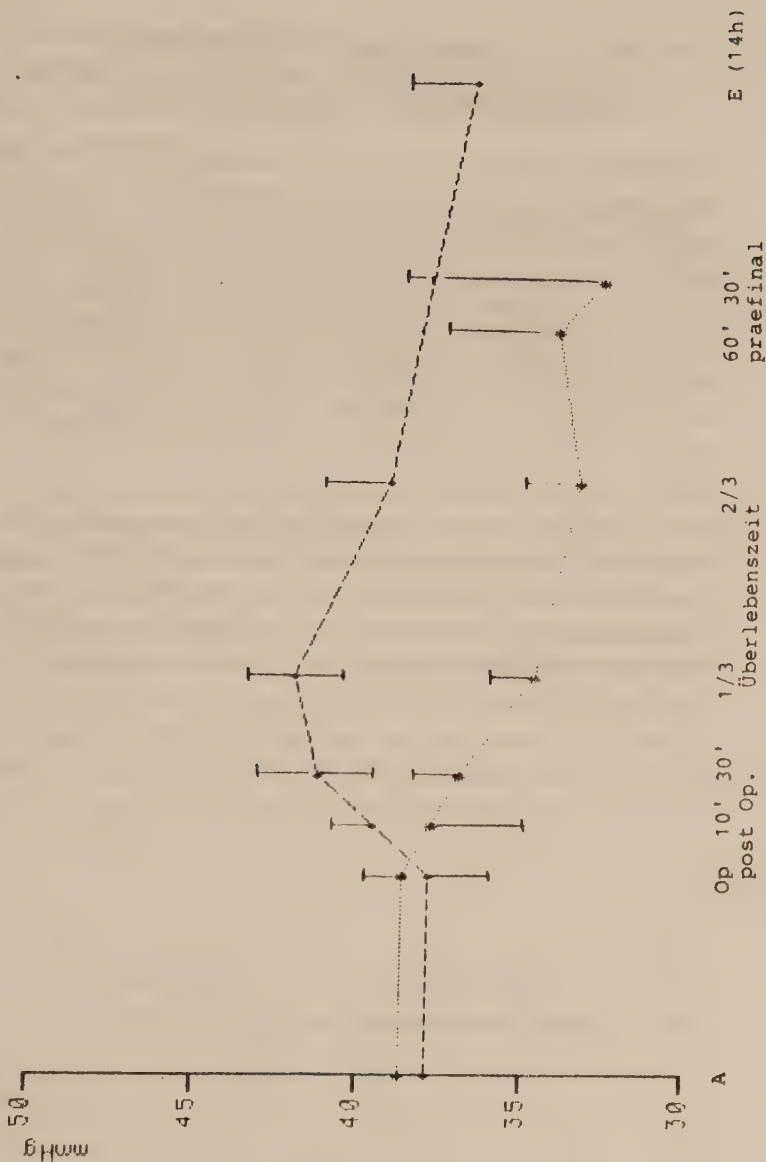
Tabelle 8: PaCO₂ (mmHg) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	
A:	$38,7 \pm 1$	$37,9 \pm 8$	$p > 0,05$
30' praef./E:	$32,7 \pm 6$	$36,7 \pm 4$	$p > 0,05$
	$p < 0,05$	$p > 0,05$	

Abb. 14:

Arterieller PCO_2 (mmHg) $\pm$ sem

--- Kontrolle n=6
 -•- AHP n=13



3.3. Hämodynamik

3.3.1. Mittlerer arterieller Blutdruck (AP)¹

Mittlerer zentralvenöser Druck (ZVD)

Unmittelbar nach Einsetzen der Pankreatitis stieg der Blutdruck bei den Tieren der AHP-Gruppe signifikant an. Im weiteren Verlauf registrierten wir einen kontinuierlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks, der sich in der terminalen Schockphase rasant beschleunigte. Bei der Kontrollgruppe beobachteten wir über die Versuchsdauer von 14 h einen leichten Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Ausgangs- und Endwert waren aber nicht signifikant unterschiedlich.

Bereits in den ersten 30 min nach Einsetzen der Pankreatitis fiel der ZVD bei den Tieren der AHP-Gruppe signifikant ab, blieb dann stabil und zeigte einen erneuten Abfall in der terminalen Schockphase. Die Kontrolltiere zeigten nach 14 h eine geringe Reduktion des ZVD.

¹Detaillierte Ausführungen bei ERNST, 1986

3.3.2. Herzzeitvolumen (HZV)

Zur Messung des HZV wurde ein dreilumiger Thermistor-Ballon-Katheter (7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter, Gould Medical) und ein HZV-Computer (L-800 Franke, Herne) verwendet.

Das HZV wurde nach der Thermodilutionsmethode gemessen (GANZ et al., 1971; FORRESTER et al., 1972). Durch das proximale Lumen des Katheters (im rechten Vorhof) wird eisgekühlte physiologische NaCl-Lösung injiziert; aus dem Verlauf der Temperaturkurve, registriert von einem Thermoelement an der distalen Katheterspitze, wird das HZV berechnet.

Zu jedem Meßzeitpunkt wurden 4 x 5 ml 0,9% NaCl-Lösung manuell möglichst schnell injiziert. Aus den vier Messungen wurde stets der Mittelwert gebildet. Die Injektionslösung enthielt zur Vermeidung von Anlagerungsthromben (am Katheter), wie sie in den Vorversuchen trotz kontinuierlicher Perfusion häufig auftraten, 7,5 I.E. Heparin/ml 0,9 NaCl-Lösung. Zusätzliche (halb-stündliche) HZV-Messungen wurden mit heparinfreier 0,9% NaCl-Lösung durchgeführt. Das injizierte Volumen wurde in der Flüssigkeitsbilanz berücksichtigt.

Die mittleren Ausgangswerte in den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich und stimmten gut mit den für das $21,5 \pm 2,1$ kg schwere Göttinger Miniaturschwein angegebenen Normalwerten ($3,1 \pm 0,3$ l/min) überein (BEGLINGER et al., 1981).

Unmittelbar nach Induktion der AHP stieg das HZV parallel zum arteriellen Blutdruck kurzzeitig an ($0,7 \pm 0,2$ l/min; $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme des HZV. Zu Beginn der terminalen Schockphase war das HZV zwischen den Tieren der AHP-Gruppe und der Kontroll-Gruppe signifikant unterschiedlich (Tabelle 9, Abb. 15).

Tabelle 9: Herzzeitvolumen (l/min) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter.
A:	$3,7 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,4$	$p > 0,05$
60' praef./E:	$1,7 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,6$	$p < 0,05$
p intra	$p < 0,01$	$p < 0,05$	

Abb. 15:

Herzzeitvolumen (l/min) $\pm$ sem



3.3.3. Mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP) und pulmonaler Kapillarverschußdruck (PCWP)

PAP und PCWP wurden mittels eines dreilumigen Thermistor-Ballon-Katheters (7F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter, Gould Medical), Druckwandler (Statham P23 ID) und des HZV-Computers (L-800, Franke Herne) gemessen.

Der Katheter wurde durch die rechtsseitige Vena jugularis unter Beobachtung der Druckkurve bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Dann wurde der Ballon an der Katheterspitze mit ca. 1,5 ml Luft gefüllt und der Katheter durch den Blutfluß durch das rechte Herz bis in einen kleineren Ast der Arteria pulmonalis geschwemmt. In dieser Position, bei kurzzeitigem Verschuß des Gefäßes durch den aufgeblasenen Ballon kann der PCWP gemessen werden; bei nicht gefülltem Ballon wurde der PAP kontinuierlich registriert.

Im Verlauf der AHP konnten wir einen leichten Anstieg des PAP beobachten, der jedoch innerhalb der Gruppe und im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant war (Tabelle 10, Abb. 16).

Tabelle 10: Pulmonalarteriendruck (mmHg) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter
A:	17,4 $\pm$ 1,0	16,4 $\pm$ 0,9	p > 0,05
30' praef./E:	20,6 $\pm$ 1,3	17,6 $\pm$ 1,7	p > 0,05
p intra	p > 0,05	p > 0,05	

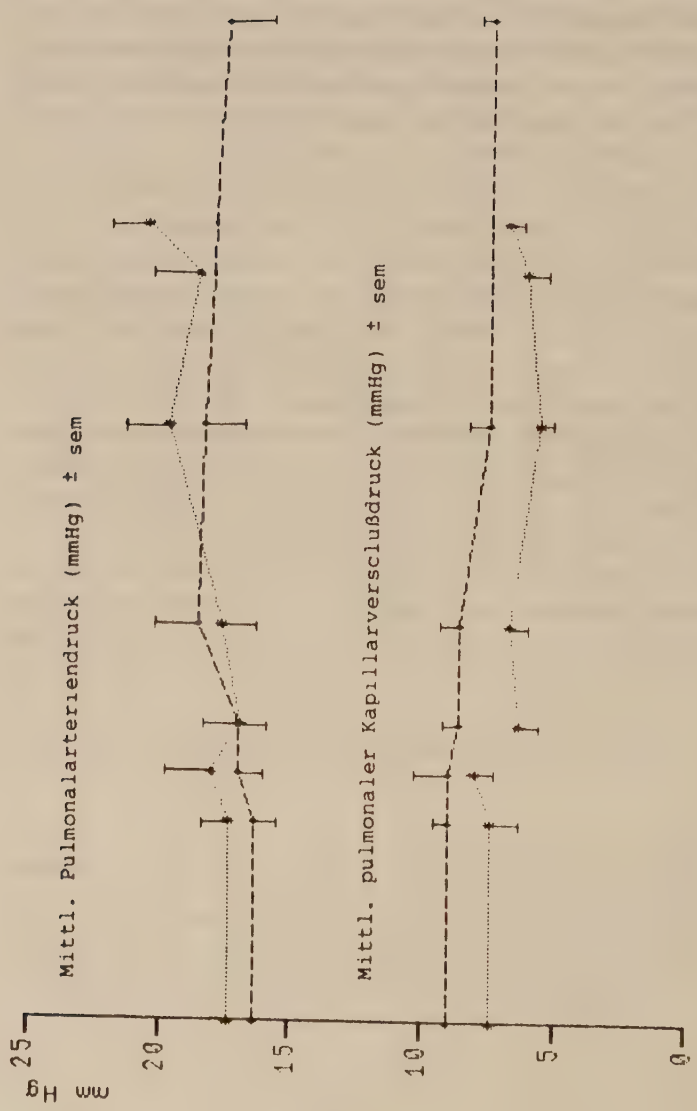
Der PCWP zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der beiden Versuchsgruppen. Trotz der massiven Hypovolämie und des signifikanten Abfalls des ZVD in der frühen postoperativen Phase zeigte der PCWP bis zum Ende des 2. Drittels der Überlebenszeit nur eine geringe, im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikante Reduktion (Tabelle 11, Abb. 16).

Tabelle 11: Pulmonaler Kapillarverschlußdruck (mmHg) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter
A:	7,4 $\pm$ 1,0	0,0 $\pm$ 1,0	p > 0,05
2/3 ÜZ:	5,6 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 0,7	p > 0,05
30' praef./E:	7,3 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 0,4	p > 0,05
p intra	p > 0,05	p > 0,05	

--- Kontrolle n=6
 AHP n=18

Abb. 16:



3.3.4. Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Der PVR als Maß für den Strömungswiderstand im Lungenkreislauf errechnet sich aus dem Druckabfall in der Lungenstrombahn und dem Durchflußvolumen.

$$PVR \left[\frac{\text{dyn} \times \text{sec}}{\text{cm}^5} \right] = 79,9 \frac{PAP \text{ [mmHg]} - PCWP \text{ [mmHg]}}{HZV \text{ [l/min]}}$$

In beiden Versuchsgruppen beobachteten wir im Verlauf des Versuchs einen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Der Anstieg war jedoch bei den Tieren der AHP-Gruppe sehr viel größer und signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe (Tabelle 12, Abb. 17).

Tabelle 12: Pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn · sec cm⁵) ± sen

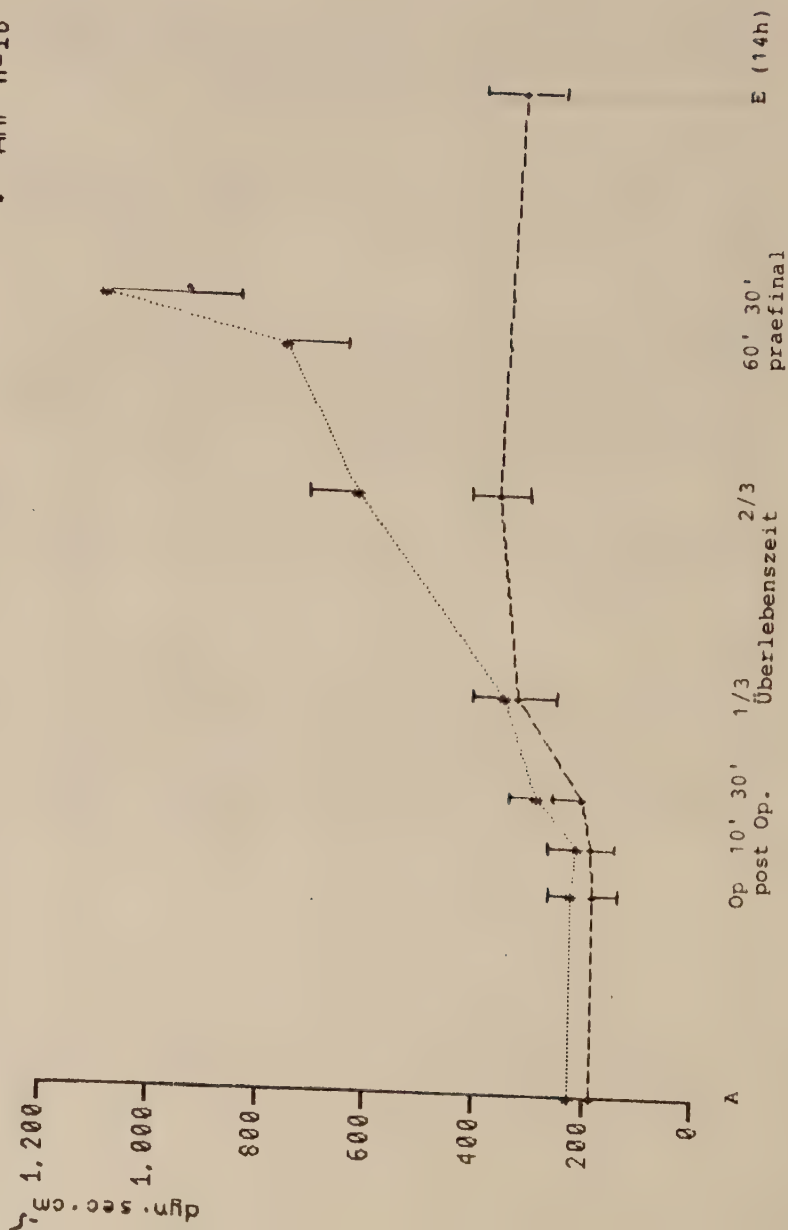
	AHP	Kontrolle	p inter
A:	228 ± 23	186 ± 39	p > 0,05
30' praef./E:	1103 ± 230	339 ± 40	p < 0,01
p intra	p < 0,01	p < 0,05	

Abb. 17:

Pulmonaler Gefäßwiderstand ($\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) $\pm$ sem

--- Kontrolle n=6

..... AHP n=18



3.3.5. Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue

Das Plasmavolumen haben wir nach der Indikatorverdünnungsmethode mit Evans-Blue gemessen. Evans-Blue ist ein atoxischer Azofarbstoff, der schnell, fest und selektiv an Plasmaalbumin gebunden wird (RAWSON, 1943). Die Sättigungskonzentration ist sehr hoch und wird auch nach mehrfachen Injektionen nicht erreicht.

An das Albumin gebunden verläßt der Farbstoff den Intravasalraum nur langsam. Sein Verschwinden wird konzentrationsabhängig zunächst rascher und dann immer langsamer erfolgen; der Verlauf der Konzentrationskurve entspricht einer Exponentialfunktion. Dadurch kann aus der linearen Regression des natürlichen Logarithmus der Farbstoffkonzentration, in zu bestimmten Zeiten nach Injektion entnommenen Proben, gegen die Zeit die theoretische Konzentration des Farbstoffs im Blut zum Zeitpunkt 0 (= Zeitpunkt der Injektion) errechnet werden. Der Achsenabschnitt b der Geradengleichung entspricht der Indikatorkonzentration zum Zeitpunkt 0. Die Steigung a der Geraden wird auch als "Verschwinderate R" des Indikators bezeichnet.

$$\text{Verschwinderate R} = \frac{\ln c_0 - \ln c_t}{t} \quad \frac{1}{\text{min}}$$

c_0 = Indikatorkonzentration zum theoretischen Zeitpunkt 0 (bei unendlich schneller Injektion und Verteilung)

c_t = Indikatorkonzentration zum Zeitpunkt t
(z.B. 30 min nach Injektion)

Für die Berechnung des Plasmavolumens gilt demnach:

$$PV = \frac{V_i \times C_i}{C_0}$$

PV = Plasmavolumen [ml]

V_i = Volumen des injizierten Farbstoffs

C_i = Konzentration des injizierten Farbstoffs

C_0 = Konzentration des Farbstoffs im Plasma
zum theoretischen Zeitpunkt 0

Da die Konzentration eines gelösten Stoffes nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz ($E = c \cdot d \cdot \epsilon$) sich proportional zur Extinktion des Stoffes verhält, ergibt sich:

$$PV = \frac{E_i \times V_i}{E_0} \quad (1)$$

E_i = Extinktion des injizierten Farbstoffs

V_i = Volumen des injizierten Farbstoffs

E_0 = Theoretische Extinktion des Farbstoffs
im Plasma zum Zeitpunkt 0

Theoretische Extinktion im Plasma zum Zeitpunkt 0 (E_0):

Das Maximum der Extinktion von mit Evans-Blue gefärbtem Plasma liegt etwa bei 620 nm. Um allerdings die spezifische Extinktion und damit auch die Konzentra-

tion des Blaufarbstoffs in einer Plasmaprobe zu ermitteln, muß die Eigentrübung des Plasmas (E leer) bei dieser Wellenlänge von der gemessenen Gesamtextinktion (E ges.) subtrahiert werden:

$$E\ 620\ E.B. = E\ 620\ ges. - E\ 620\ leer \quad (2)$$

Da diese Eigentrübung stark von Probe zu Probe, aber auch aus ein und derselben Probe, erheblichen Schwankungen unterworfen ist, würde die Abnahme eines konstanten Leerwertes mit einer zu großen Ungenauigkeit verbunden sein. Vielmehr muß der Leerwert jeder einzelnen Probe möglichst exakt bestimmt werden LINDERKAMP und Mitarbeiter (1977) entdeckten, daß eine enge lineare Beziehung zwischen 620 nm und 740 nm besteht. Bei 740 nm ist die spezifische Evans-Blue Extinktion = 0. Gefärbte und ungefärbte Plasmen haben dieselbe Extinktion. Durch eine zusätzliche Messung bei 740 nm und Umrechnung mittels der gefundenen linearen Regression läßt sich also der Leerwert jeder einzelnen Probe mit guter Genauigkeit ermitteln.

Wir konnten bei Messung von 39 ungefärbten Schweine-Plasmaproben, die bei 20 Schweinen nüchtern und zu unterschiedlichen Zeitpunkten postprandial gewonnen wurden, ebenfalls eine enge Korrelation der Extinktionen bei 620 nm und 740 nm feststellen ($r = 0,95$). Die ermittelte lineare Regression (Abb. 18) berechnete sich zu:

$$y = 1,2968\ x + 0,0298$$

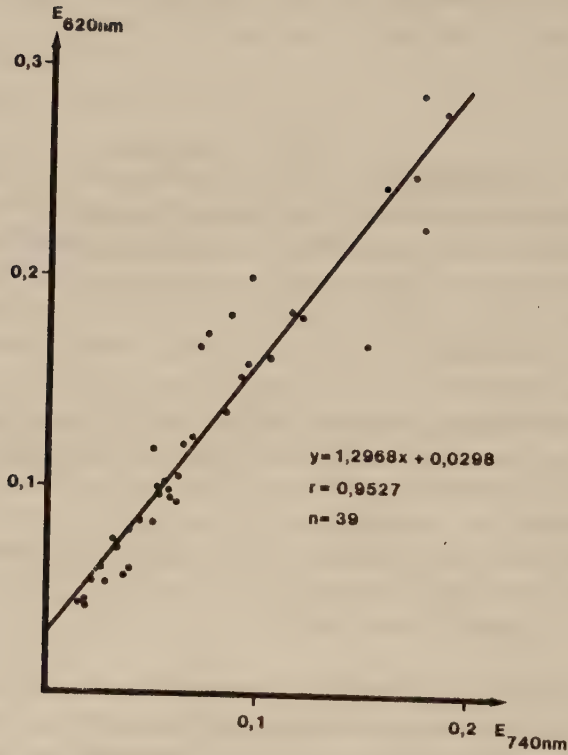


Abb. 18: Lineare Abhängigkeit der Extinktionen von 39 ungefärbten Schweineplasmen bei 620 nm und bei 740 nm

In jeder zu vorbestimmten Zeiten (10, 15, 20, 25, 30, 40 min) nach Injektion des Farbstoffs entnommenen Plasmaproben wurde demnach die Extinktion bei 620 nm und bei 740 nm gemessen. Nach der angegebenen Regression wurde dann aus der Extinktionsmessung bei 740 nm die Eigenextinktion des Plasmas bei 620 nm berechnet:

$$E_{620 \text{ leer}} = E_{740} \times 1,2968 + 0,0298$$

Nach (2):

$$E_{620 \text{ E.B.}} = E_{620 \text{ ges.}} - E_{620 \text{ leer}}$$

erhält man dann für jede Probe die spezifische Extinktion des Farbstoffs im Plasma zum Zeitpunkt x. Durch Regression Zeit (x) gegen $\ln E_{620 \text{ E.B.}}$ (y) ergibt sich die theoretische Extinktion des Farbstoffes zum Zeitpunkt 0.

Extinktion des injizierten Farbstoffs (E_1):

Wir verwendeten eine wässrige Evans-Blue-Lösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml. Diese Lösung ist blauschwarz und kann unverdünnt im Spektralphotometer nicht gemessen werden. Daher wurde zunächst von jeder Charge des Farbstoffs eine Verdünnungsreihe von 1:50 bis 1:500 in destilliertem Wasser hergestellt, deren Extinktion bei 620 nm gegen Wasser gemessen wurde. Verdünnung (x) und Extinktion (y) wurden mittels der linearen Regression verrechnet und damit konnte die theoretische Extinktion (E_1) der unverdünnten Lösung (Wert y für $x=1$ bei 620 nm) bestimmt werden.

Volumen des injizierten Indikators (V_1):

Wir injizierten in der Regel 0,2 ml der wässrigen Farbstofflösung pro Kilogramm Körpergewicht, entsprechend etwa 4 ml bei einem Tier mit 20 kg, aus einer Plastikspritze, die leer und voll auf einer Präzisionswaage gewogen wurde. Unter der berechtigten Annahme eines spezifischen Gewichts der 0,1%igen wässrigen Lösung von 1 wurde das Gewicht der injizierten Lösung (g) gleich dem Volumen (ml) gesetzt. Die Farbstoffspritze wurde nach der Injektion über einen Dreiwegehahn so lange mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült, bis ihr Inhalt keine Blaufärbung mehr zeigte. Der Farbstoff wurde in der Regel innerhalb von 10 sec injiziert.

Die Parameter E_0 , E_1 und V_1 wurden dann in die Gleichung (1) eingesetzt und das Plasmavolumen berechnet. Ein Originalprotokoll zeigt Abb. 19.

Versuchsprotokoll EVANS BLUE

Schwein Nr.: LIX - AHP Datum: 30.3.82 Gew.: 20,4 kg

$$E_1 = 56,198$$

Formel zur Bestimmung von E 620 leer:

$$E \text{ 620 leer} = E \text{ 740} \times \underline{1,2968} + \underline{0,0298} ; r = 0,95 ; n=39$$

1. Injektion		10:20 Uhr	$V_1 = 4.10 \text{ ml}$		
Zeit min	E 620 ges.	E 740	E 620 leer	E 620 E.B.	ln E 620 E.B.
10	0.229	0.024	0.061	0.168	-1.784
15	0.231	0.024	0.061	0.170	-1.772
20	0.226	0.024	0.061	0.165	-1.802
25	0.223	0.026	0.064	0.159	-1.839
30	0.223	0.025	0.062	0.161	-1.826
40	0.216	0.027	0.065	0.151	-1.890

Regression Zeit (x) gegen ln E 620 E.B. (y) : $r^2=0.88$

$$y = \underline{-0.004} \cdot x - \underline{1.732}$$

$$E_0 = \underline{0.177}$$

$$PV = \frac{V_1 \times E_i}{E_0} = \frac{4.10 \times 56.198}{0.177} = 1302 \text{ ml}$$

2. Injektion		15:55 Uhr	$V_1 = 4.12 \text{ ml}$		
Zeit min	E 620 ges.	E 740	E 620 leer	E 620 E.B.	ln E 620 E.B.
LW	0.139	0.029	0.067	0.072	-
10	0.436	0.033	0.073	0.363	-1.013
15	0.430	0.038	0.079	0.351	-1.047
20	0.395	0.036	0.076	0.319	-1.143
25	0.383	0.038	0.079	0.304	-1.191
30	nicht vorh.				
40	nicht vorh.				

$$r^2=0.97$$

$$y = \underline{-0.013} \cdot x - \underline{0.878}$$

$$E_0 = 0.416 - 0.072 = 0.344$$

$$PV = \frac{4.12 \times 56.198}{0.344} = 673 \text{ ml}$$

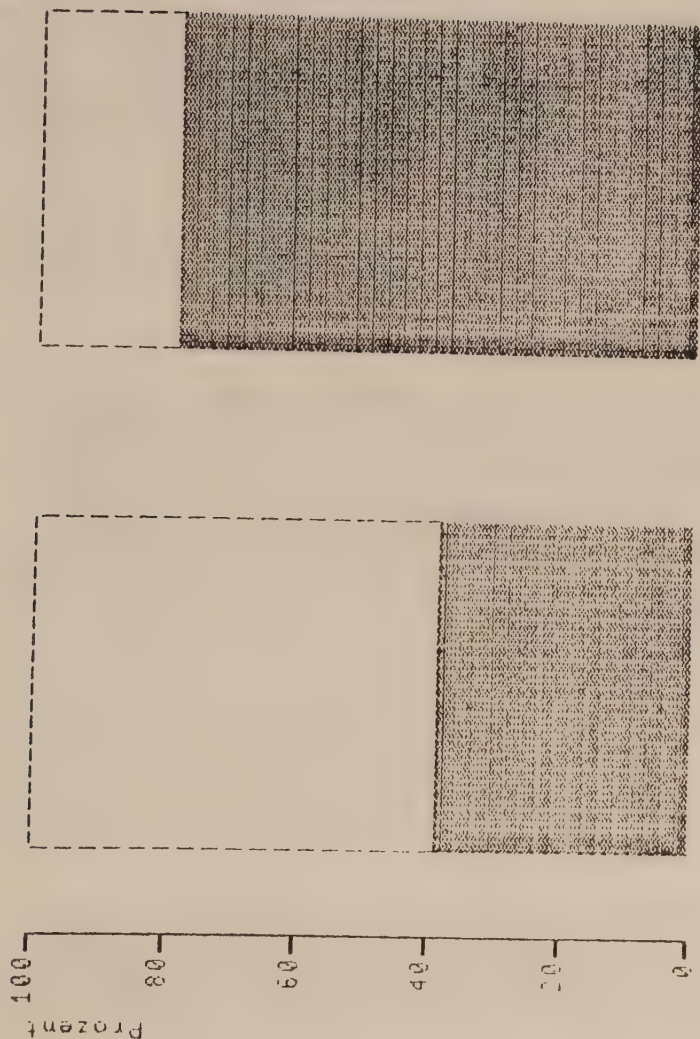
3.3.6. Plasmavolumen der Versuchstiere

Wir bestimmten das Plasmavolumen bei unseren Versuchstieren praeoperativ, zusätzlich bei den AHP-Tieren in der terminalen Schockphase bzw. nach 14 h bei den Kontrolltieren. Der Plasmavolumenverlust betrug in der AHP-Gruppe $61 \pm 7,3\%$, bei den Kontrolltieren $19 \pm 4,3\%$. Differenzen zwischen beiden Gruppen waren signifikant unterschiedlich (Tabelle 13, Abb. 20).

Tabelle 13: Plasmavolumen (ml) $\pm$ sem

	AHP	Kontrolle	p inter
A:	1380 ± 49	1359 ± 70	$p > 0,05$
30' praef./E:	543 ± 40	1100 ± 47	$p < 0,01$
p intra	$p < 0,01$	$p < 0,01$	

Verlust
Endwert



Kontrolle nach 14h
n=6

AHF praefinal
n=19

Abb. 20:

Plasmavolumen (ml)

3.4. Überlebenszeit

Die mittlere Überlebenszeit betrug in der AHP-Gruppe nach Induktion der Pankreatitis:

$$\bar{x} = 5,7 \pm 0,5 \text{ h}$$

In der Kontrollgruppe starb kein Versuchstier vor der planmäßigen Beendigung des Versuchs nach 14 h.

3.5. Morphologische Organuntersuchungen¹

3.5.1. Pankreas

Bei den Schweinen der AHP-Gruppe zeigte sich das Pankreas bei der Obduktion stets schwarz-violett verfärbt und stark geschwollen. Im Bereich der noch erhaltenen Pankreaskapsel und auf dem benachbarten Retroperitoneum sah man zahlreiche "Kalkspritzer" als Fettgewebsnekrosen. Bei der Exstirpation des Organs fand man die typischen Gewebsstrukturen vollständig aufgehoben.

¹ Die mikroskopischen Untersuchungen der Gewebsproben wurden von Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Bassermann, Pathologisches Institut der Universität München, durchgeführt.

3.5.2. Lunge

Durch eine linksseitige anterolaterale Thorakotomie wurden präoperativ und nach 2 und 4 h nach Induktion der AHP Lungengewebsproben bei 4 Tieren entnommen. Der gesetzte Defekt wurde mit einer Naht versorgt, der Thorax verschlossen und durch eine Thoraxdrainage entlüftet. Unmittelbar nach Todeseintritt wurden alle Tiere obduziert. Die Lungen wurden in toto entfernt und Gewebeproben zur histologischen Untersuchung stets aus den gleichen Organregionen entnommen.

Bereits zwei Stunden nach Einsetzen der Pankreatitis und im deutlichen zeitlichen Abstand zur terminalen Schockphase waren im Biopsiematerial die frühen Zeichen der Schocklunge, wie kapilläre Kongestion und interstitielles Ödem mit Rundzellinfiltraten nachweisbar (Abb. 21).

Im weiteren Verlauf der experimentell induzierten Pankreatitis entwickelte sich das morphologische Vollbild einer Schocklunge mit zusätzlichem Alveolarkollaps, Mikrothromben, intraalveolären Blutungen und herdförmigen Dystelektasen (Abb. 22).

Die Lungen der Kontrolltiere waren stets ohne pathologischen Befund. Lediglich die basalen Anteile zeigten eine geringe Hypostase.

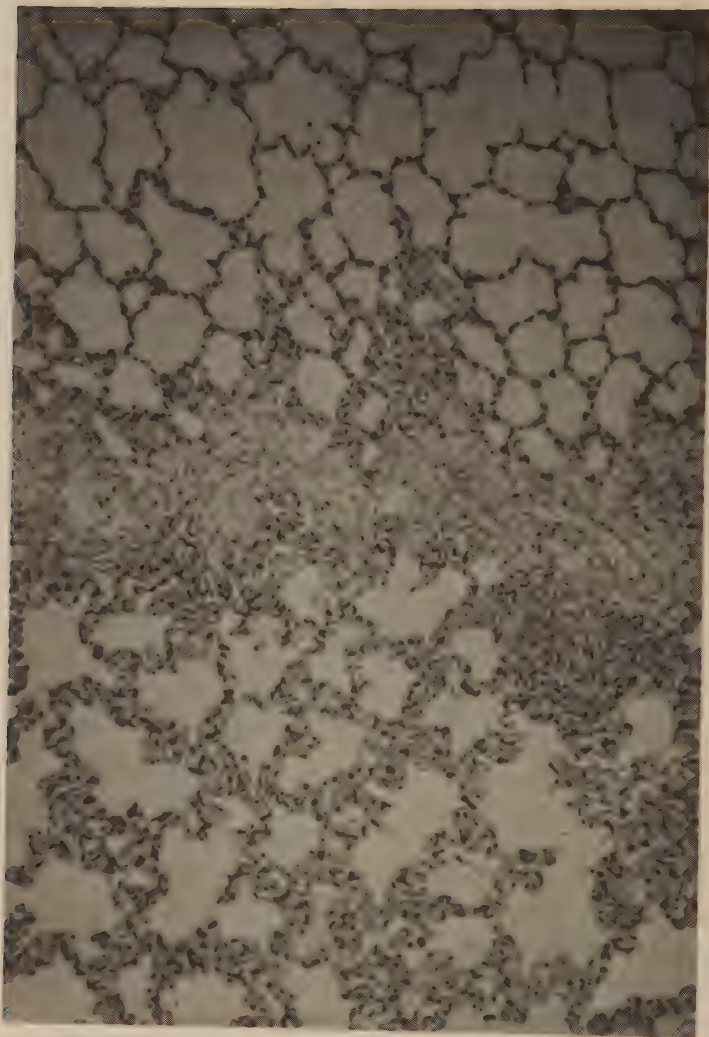


Abb. 21: Lungenpräparat eines Versuchstieres, zwei Stunden nach TCA-induzierter Pankreatitis. Im oberen Bildabschnitt noch weitgehend normales Lungengewebe; unten Verbreiterung der Alveolarsepten als Zeichen eines interstitiellen Lungenödems (Vergrößerung 6,3 x 5)



Abb. 22: Lungenpräparat eines Tieres mit TCA-induzierter Pankreatitis.
Oben: interstitielles Ödem
Unten: Dystelektase (Vergrößerung 10 x 5)

4. ERGEBNISSE (BRADYKININ-INFUSION)

4.1. Blutgasanalysen

Nach der intravenösen Infusion von ca. 1,2 mg Bradykinin an 5 gesunden Versuchstieren über 2 - 4 h, zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der arteriellen Sauerstoffspannung (PaO_2). Die arterielle Kohlendioxidspannung (PaCO_2) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Ausgangswert A (vor Beginn der Bradykinin-Infusion) und Endwert E (nach 2 bzw. 4 - stündiger Bradykinin-Infusion) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Lungenfunktion

	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)	
Tier-Nr.	A	E	A	E
(1)	112,0	93,5	35	31
(2)	76,0	75,0	44	40
(3)	77,0	41,0	39	50
(4)	85,0	68,0	37	42
(5)	117,0	81,0	39	43
$\bar{x}$	93,4	71,5	38,8	41,2
SEM	$\pm 8,8$	$\pm 8,6$	$\pm 1,5$	$\pm 3,1$
$p < 0,05$		$p > 0,05$		

4.2. Hämodynamik (Lungenkreislauf)

Zwischen den Ausgangswerten (A) und den Endwerten (E) nach 2 bzw. 4-stündiger Bradykinin-Infusion zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei PAP und PCWP. Wir sahen auch keine signifikante Veränderung beim Herzzeitvolumen (HZV) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Pulmonalarteriendruck (PAP), pulmonaler Kapillarverschlußdruck (PCWP) und Herzzeitvolumen (HZV) vor (A) und nach (E) Bradykinin-Infusion

Tier-Nr.	PAP (mmHg)		PCWP (mmHg)		HZV (l/min)	
	A	E	A	E	A	E
(1)	11,0	9,5	0,0	0,0	3,65	3,94
(2)	22,0	22,5	6,7	8,2	4,01	3,02
(3)	14,5	14,5	2,5	1,5	5,92	6,35
(4)	15,7	17,0	5,0	5,0	5,59	5,00
(5)	18,6	19,0	7,7	7,0	3,74	4,97
$\bar{x}$	16,4	16,5	4,4	4,3	4,38	4,69
SEM	$\pm 1,9$	$\pm 2,2$	$\pm 1,4$	$\pm 1,6$	$\pm 0,49$	$\pm 0,59$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

4.3. Morphologischer Lungenbefund

4.3.1. Lichtmikroskopische Untersuchungen

Bereits nach 2-stündiger Bradykinin-Infusion sahen wir in den untersuchten Lungenpräparaten Hyperämie und verbreiterte Alveolarsepten (Abb. 23). Nach 4 h zeigte sich ein ausgeprägtes interstitielles Ödem. Die beobachteten Veränderungen waren besonders ausgeprägt in Präparaten aus abhängigen Lungenpartien (Abb. 24).

4.3.2. Elektronenmikroskopische Untersuchungen¹

Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen unserer Lungenpräparate nach Bradykinin-Infusion zeigte sich ein im Vergleich zum Kontrollbefund (Abb. 25) dramatisch verändertes Bild: Die auskleidenden Endothelien der Kapillaren sind massiv geschwollen und durchsetzt mit großen Vakuolen; ein Befund, der sich mit einer gesteigerten Pinozytose vereinbaren läßt. Im Interstitium ist eiweißreiche Flüssigkeit eingelagert. Die Alveole ist kollabiert (Abb. 26)

¹Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. med. vet. H.-G. Liebich, Anatomisches Institut der tiermedizinischen Fakultät der LMU München durchgeführt.

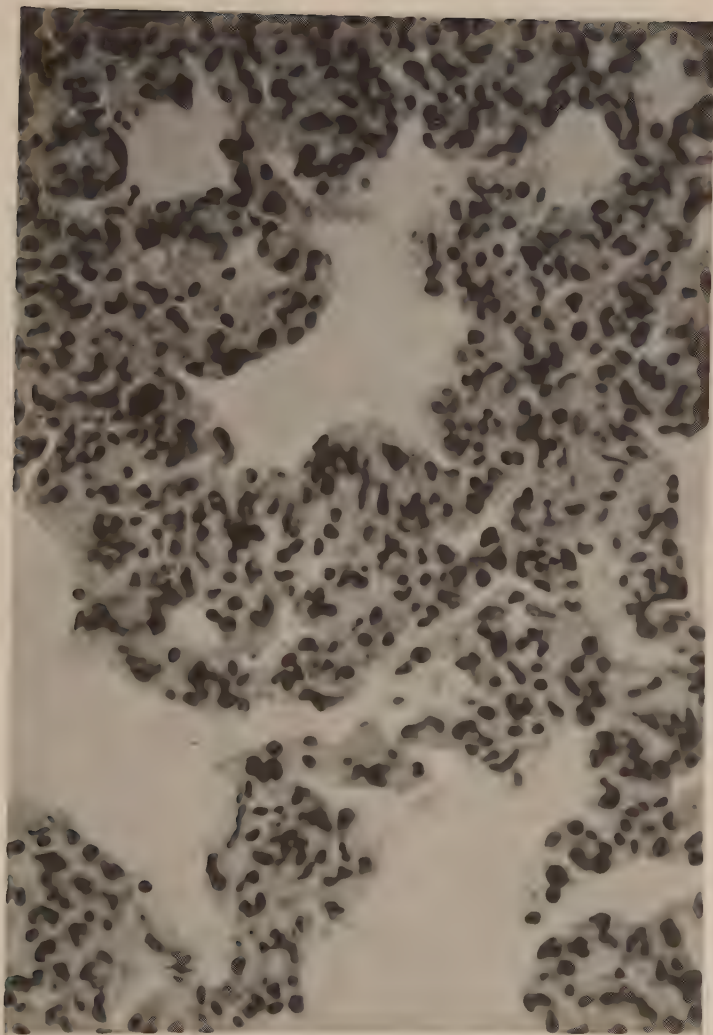


Abb. 23: Lungenpräparat 2 h nach Bradykinin-Infusion.
Hyperämie und verbreiterte Alveolarsepten
(Vergrößerung 40 x 5).

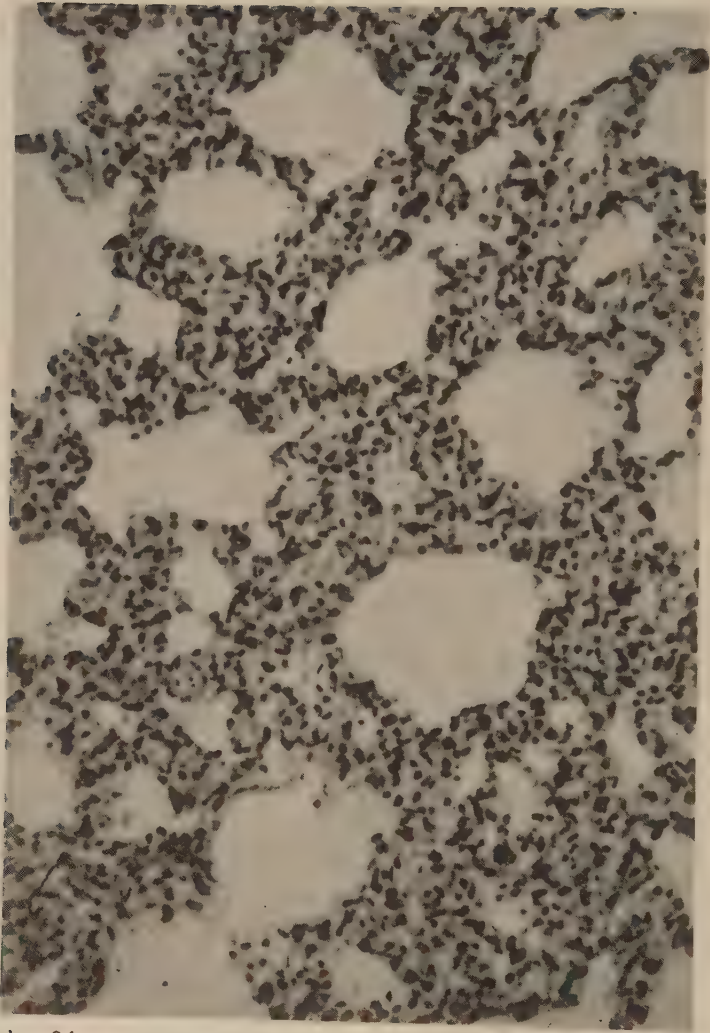


Abb. 24: Lungenpräparat 4 h nach Bradykinin-Infusion. Ausgeprägtes interstitielles Lungenödem mit Verbreiterung der Alveolarsepten und Rundzellinfiltraten. Dystelektasen (Vergrößerung 16 x 5).



Abb. 25: Alveolareseptum mit angrenzender Alveole der Lunge eines Kontrolltieres.

A = Alveole	AE = Alveolarepithel
B = Basalmembran	E = Endothelzelle
L = Kapillarlumen	N = Endothelzellkern

(Vergrößerung 10 000 x 3)

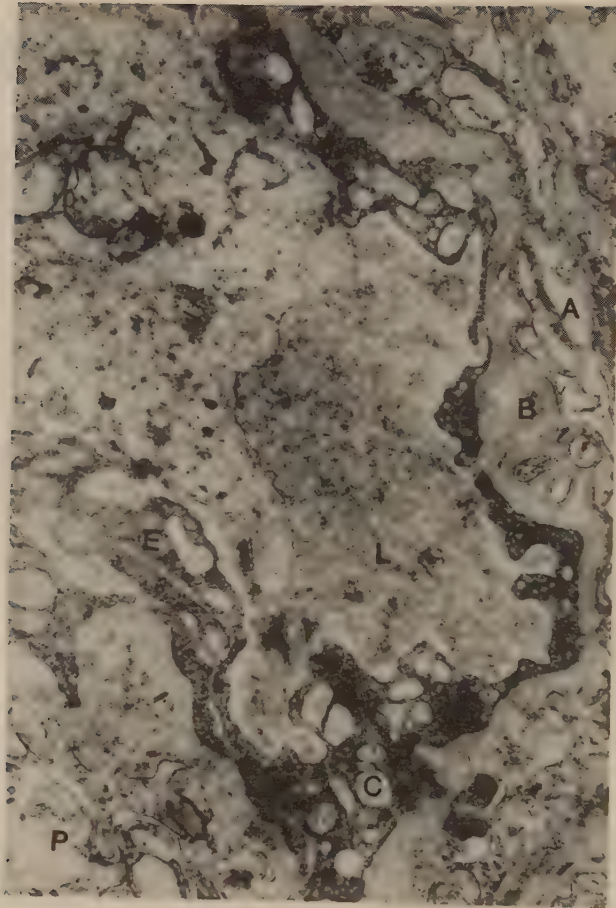


Abb. 26: Alveolarseptum mit kollabierter Lungenalveole eines Versuchsschweins.

A = Alveole

B = Basalmembran

C = Zellvakuolen

E = Endothelzelle

L = Kapillarlumen

P = eiweißreiche Flüssigkeit im Interstitium

(Vergrößerung 12 000 x 2)

5. DISKUSSION

5.1. Kininfreisetzung

Ein indirektes Verfahren um die in vivo freigesetzten Kininmengen abschätzen zu können, stellt die Messung des Verbrauchs an Kininogen dar. Wir registrierten bei den Tieren mit akuter hämorrhagischer Pankreatitis einen durchschnittlichen Kininogenverbrauch im Plasma von 69% (Kontrolle: 6%). Der Kininogenverbrauch war besonders hoch in den ersten 30 min nach Induktion der AHP und in der terminalen Schockphase.

Für den Kininogenverbrauch bei AHP können verschiedene Enzyme sehr unterschiedlichen Ursprungs verantwortlich sein:

a) Aus dem geschädigten Pankreas freigesetzte spezifische und unspezifische Kininogenasen spalten das Kininogenmolekül unter Kininfreisetzung. Wir konnten eine signifikante Erhöhung der Gewebekallikrein-Konzentration im Plasma bereits in den ersten 30 min nach Induktion der AHP messen. Einen erneuten Anstieg bis auf einen Maximalwert von 220% des Ausgangswertes beobachteten wir in der terminalen Schockphase. Bei den Kontrolltieren zeigte sich keine Änderung.

Neben Gewebsskallikrein werden bei AHP auch unspezifische Kininogenasen des Pankreas wie Trypsin, Chymotrypsin und Pankreaselastase in großen Konzentrationen freigesetzt (OHLSSON et TEGNER, 1973; BALLDIN et OHLSSON, 1976; GEOKAS et al., 1981; BECKER et al., 1983). Trypsin und Pankreaselastase werden allerdings schnell von endogenen Proteaseninhibitoren des Plasmas (Alpha-1-PI, Alpha-2-M) gebunden (BALLDIN et al., 1980; GEOKAS et al., 1978; OHLSSON et EDELAND, 1975). Dagegen stehen für Gewebsskallikrein in vivo keine effektiven Inhibitoren zur Verfügung (VAHTERA et al., 1976; SAKAMOTO et al., 1980). Gewebsskallikrein hat daher bereits in sehr geringen Plasmakonzentrationen eine hohe pharmakologische Wirksamkeit (FREY et al., 1968; GEIGER et al., 1981).

b) Eine Aktivierung des PKKS, verbunden mit einem Verbrauch von Komponenten dieses Proteasensystems, konnte bei Patienten mit septischem Schock, beim RDS des Neugeborenen und bei experimentellem RDS am Hund gezeigt werden (SAUGSTADT et al., 1980, 1982, 1984; AASEN et al., 1980b). Bei Patienten mit akuter Pankreatitis wurde in einzelnen Studien ebenfalls ein reduzierter Plasma-Prokallikrein-Spiegel registriert (AASEN et al., 1982; KORTMANN, 1984). Wir konnten bei unseren Versuchen durch die differente Messung des HMWK und LMWK zwar einen signifikant höheren Verlust des HMWK in der Initialphase feststellen, konnten andererseits aber keine Änderung des Plasma-Prokallikrein-Spiegels messen. Versuche von RUUD und Mitarbeitern (1982) zeigten am identischen Tiermodell ähnliche Ergebnisse. Der HMWK-

Verlust muß wohl in erster Linie auf eine Spaltung durch freigesetzte Pankreasproteasen oder aber auf eine Verdauung durch lysosomale Proteasen zurückzuführen sein. Lysosomale Proteasen können bei einer massiven Entzündungsantwort in großen Mengen extrazellulär freigesetzt werden. Besonders polymorphkernige neutrophile (PMN)-Leukozyten, die bei akuter Pankreatitis rasch in der Lunge akkumulieren, aber auch die in Lunge und Pankreas besonders zahlreichen Endothelzellen, Mastzellen, Fibroblasten und Makrophagen haben einen hohen Lysosomengehalt.

Unsere Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß im Verlauf der AHP rund 70% der Gesamt-Kininmenge tatsächlich freigesetzt werden. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, daß Kinine in Plasmakonzentrationen dieser Größenordnung trotz ihrer kurzen Plasmahalbwertszeit eine hohe pharmakologische Wirksamkeit haben und für massive systemische Komplikationen verantwortlich sein können (McCONN et al., 1983).

5.2. Pankreatogener Schock

Die häufigste lebensbedrohliche Komplikation in der Frühphase der nekrotisierenden Pankreatitiden ist der Schock (BECKER, 1981; TRAPNELL, 1982, WANKE, 1983). Der Verlauf des pankreatogenen Schocks zeigt initial oft eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens. Bald danach kommt es zur Tachykardie, während gleichzeitig infolge erheblicher Hypovolämie der Blutdruck absinkt (DiCARLO et al., 1981; HOLLENDER et al., 1983).

Seit ihrer Entdeckung wird den Kininen eine große Bedeutung in der Genese des pankreatogenen Schocks zugeschrieben. Zusammen mit anderen vasoaktiven Substanzen wie Histamin, Komplementfaktoren und Prostaglandinen werden Kinine für den hohen Flüssigkeitsverlust aus den Gefäßen ins Gewebe und die schnell einsetzende Ascitesproduktion verantwortlich gemacht (OFSTAD et al., 1969; SEELIG et al., 1975; BECKER, 1981; WHICHER et al., 1982). Hypovolämie und Hämokonzentration zeigte sich bei unseren Versuchen in einer signifikanten Reduktion des ZVD und Anstieg des Hämätokrits bereits innerhalb der ersten 30 min nach Induktion des AHP (ERNST, 1986 im Druck). Der Plasmavolumenverlust war beträchtlich; er betrug bei unseren Experimenten 61% über die gesamte Überlebenszeit in der AHP-Gruppe. Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen, daß der PV-Verlust bei experimenteller AHP bereits in den ersten 2 - 4 h sehr hoch ist (CAREY et RODGERS, 1966; ANDERSON et al., 1967). ANDERSON und Mitarbeiter registrierten einen PV-Verlust von 30% in den ersten 2 h nach Induktion der AHP.

5.3. Pulmonale Hämodynamik

Druckmessungen im kleinen Kreislauf bei den Tieren der AHP-Gruppe zeigten im Verlauf der AHP keine signifikante Änderung des Pulmonalarteriendrucks (PA) oder des pulmonalkapillären Verschußdrucks (PCWP). Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) war bis Ende des ersten Drittels der Überlebenszeit nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Erst im weiteren Verlauf stieg der PVR bei den Pankreatitis-Tieren bis auf das Vierfache des Ausgangswertes an.

Durch eine zunächst nur regionäre Zunahme des Gefäßwiderstandes vor allem in den unteren Lungenanteilen, kommt es in der Initialphase lediglich zu einer Umverteilung der Lungendurchblutung. Erst ausgedehnte Veränderungen führen zu einer Erhöhung des PVR. Als Ursache dieser Widerstandszunahme werden vor allem Mediatorsubstanzen (Prostaglandine) vermutet (PONTOPPIDAN et al., 1982). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Vasokonstriktion in der pulmonalen Strombahn durch Prostaglandinmetabolite aus dem Cyclooxygenaseweg (Thromboxan) in Gang gesetzt werden kann (SEEGER et al., 1983; OGLETREE et al., 1980). Neuere Studien lassen allerdings vermuten, daß mehr das Verhältnis der Thromboxan (TXA_2)- und Prostaglandin (PGI_2)-Spiegel entscheidet, als der separate Spiegel eines dieser Metabolite (SLOTTMAN et al., 1985; SAID, 1985).

Zu einer weiteren Widerstandszunahme führt das bereits in der Initialphase feststellbare perivaskuläre Ödem, das den gesamten Gefäßbaum bis in die klein-

sten Aufzweigungen umhüllt und die Gefäßlumina einengt. Die funktionelle Verengung der pulmonalen Arteriolen über den alveolo-arteriolären Reflex nach EULER-LILJE-STRAND (bei alveolärer Hypoxie durch lokale Hypoventilation) erhöht zusätzlich den pulmonal-vaskulären Widerstand. Eine längerdauernde Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands ist wahrscheinlich zumindest zum Teil die Folge von Thrombemboli (BLAISDELL et SCHLOBOHM, 1973; ROBB et al., 1972; HERZOG et PERRUCHOUD, 1984), wobei auch hier Cyclooxygenaseprodukte als Mediatoren der Vasokonstriktion bedeutsam sind (COOPER et al., 1980; BIZIOS et al., 1983; JOHNSON et MALIK, 1985).

Die Bedeutung der Prostaglandine bei pulmonaler Hypertension zeigen jüngste therapeutische Anwendungen: Bei Patienten mit ARDS und manifester pulmonaler Hypertension bewirkt die Applikation von vasodilatatorisch wirkendem PGE_2 bzw. PGI_2 eine Senkung des PAP (APPEL et SHOEMAKER, 1984; RICHARDSON et al., 1984). In einem anderen Fall konnte der erhöhte Pulmonalarteriendruck nach Isoprenalininfusion durch Gabe des Cyclooxygenase-Inhibitors Ibuprofen günstig beeinflusst werden (HASSELSTRÖM et al., 1985).

Bei normaler Herzleistung führt die Widerstandszunahme im Lungenkreislauf zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks. Bei manifester respiratorischer Insuffizienz (ARDS) sind in der Regel Herzzeitvolumen und Pulmonalarteriendruck erhöht, bei meist normalem pulmonalem Kapillarverschußdruck; der Lungengefäßwiderstand ist erhöht (HERZOG et PERRUCHOUD, 1984; ZAPOL et SNIDER, 1977; HAYES et al., 1974). Wobei die therapeutisch meist eingesetzte Beatmung mit positivem endoexpiratori-

schem Druck (PEEP) bei manifestem ARDS keinen nennenswerten Einfluß auf die gemessenen hämodynamischen Drucke hat (ZAPOL et SNIDER, 1977; HAYES et al., 1974).

WARSHAW und Mitarbeiter (1975) fanden hingegen bei 7 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis und Lungödem sowohl einen unveränderten PVR als auch einen normalen PA und normalen PCWP. Unter massiver Volumensubstitution registrierten sie außerdem ein gering erhöhtes Herzzeitvolumen bei normalem ZVD.

Wir registrierten im Verlauf der experimentellen AHP nur einen leichten Anstieg des PAP, der statistisch aber nicht signifikant war. Dies könnte zum einen darin begründet sein, daß sich intravasale Mikrothromben (im Sinne eines "early microembolism syndrome") bei der Pankreatitislunge im Gegensatz zur Sepsislunge nur spärlich nachweisen lassen (STÖMMER, 1984; SALDEEN, 1979; KORTMANN, 1984), dürfte im weiteren Verlauf aber vor allem durch die stark verminderte Herzleistung (HZV) bei Hypovolämie bedingt sein. Zusätzlich zur Hypovolämie muß bei dem von uns beobachteten diskordanten Verhalten der Vorhofdrucke (stark erniedrigter ZVD bei unverändertem PCWP) auch die Rolle von kontraktilitätsmindernden Faktoren erwogen werden. (Über die eingeschränkte Aussagekraft des PCWP für den linksatrialen Druck bei ARDS siehe unter 5.7.)

Bei Patienten mit AHP findet sich oft schon in der Initialphase eine verminderte linksventrikuläre Schlagarbeit (DiCARLO et al., 1981). Experimentelle Ergebnisse zeigen, daß bei AHP und bei hypovolämischem Schock ein Myocardial Depressant Factor (MDF) in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Dabei handelt es sich um ein Polypeptid (MG 500-1000), das durch proteolytische Enzyme aus dem geschädigten Pankreas

freigesetzt werden soll (LEFER et al. 1971, 1974). Einen ähnlichen cardiodepressiven (negativ inotropen) Effekt und wahrscheinlich über einen identischen Mechanismus (Freisetzung eines toxischen Peptids) zeigt die experimentelle venöse Infusion lysosomaler Enzyme (SCHNELLS, 1982). Weitere Faktoren, die im Verlauf des pankreatogenen Schocks zu einer Herzschädigung führen können, sind arterielle Hypoxämie, freie Fettsäuren, Schädigung der Koronarendothelien (allgemeine Vasculitis) und die Viskositätssteigerung des Blutes (SCHRÖDER, 1978 a).

Nach den Ergebnissen der Pankreatitis-Versuche war bei alleiniger Bradykinin-Infusion und unverändertem HZV ein Anstieg des PVR nicht zu erwarten, zumal die Bradykinin-Effekte auf den Tonus der Lungengefäße eher gering sind. Die Wirkungen sind, wie Experimente an verschiedenen Tiermodellen zeigen, speziesspezifisch und zusätzlich abhängig von der arteriellen Sauerstoffspannung, dem Gefäßtonus und dem Gehalt an endogenen Aminen (JOHNSON, 1979).

So führt die Infusion von Bradykinin bei anästhesierten Hunden zu keiner Veränderung des PAP (WANG et al., 1972). An der isoliert perfundierten Hundelunge konnte nach BK-Injektion in die Pulmonalarterie ein Abfall des PVR beobachtet werden (LEVINE et al., 1973). Dagegen bewirkt BK bei isoliert perfundierter Kaninchenlunge einen PVR-Anstieg (SEEGER et al., 1983). Unsere Versuche an anästhesierten Hausschweinen zeigten über den Zeitraum von 4 h keine signifikanten Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik unter BK-Infusion, insbesondere keinen Anstieg des PAP oder PVR. Beim Menschen bewirkt zirkulierendes BK einen leichten Anstieg des PAP bei unverändertem PCWP (HARRIS et HEATH, 1977).

5.4. Pulmonale Mikrozirkulation

Eine deutliche Reduktion des Gefäßtonus kennzeichnet die Frühphase des pankreatogenen Schocks. Als Mediatoren dieser initialen Störung der Mikrozirkulation werden aus dem Pankreas freigesetzte vasoaktive Substanzen wie Kallikrein, Bradykinin oder Prostaglandine vermutet (ANDERSON et al., 1967; DI CARLO, et al., 1981; GLAZER et BENNET, 1976). Die entscheidenden Veränderungen der pulmonalen Mikrozirkulation zeigen sich bereits in der Initialphase der respiratorischen Insuffizienz, in der die pulmonale Hämodynamik noch keinerlei Hinweis gibt (SCHNELLS, 1982; RIEDE et al., 1977, 1982, JONES et al., 1985).

Wir sahen im Lungenbiopsiematerial bereits 2 h nach Einsetzen der Pankreatitis und in deutlichem zeitlichen Abstand zum Beginn der terminalen Schockphase eine kapilläre Kongestion und ein beginnendes interstitielles Ödem als frühe Zeichen der sogenannten Schocklungenentwicklung. 2 h nach Beginn der BK-Infusion war im Bereich der Alveolargefäße ebenfalls eine Hyperämie mit Verbreiterung der Alveolarsepten nachweisbar. Die Kapillaren waren erweitert und prall gefüllt mit Erythrozyten.

Kinine bewirken im Bereich der Mikrozirkulation eine Dilatation der praekapillären Arteriolen und eine Konstriktion der postkapillären Venolen (SEKEYA et al., 1971; NORTHOVER et al., 1970). Dies entspricht dem Bild der "Kapillarstase" der

Mikrozirkulationsstörungen beim Schock. Der vermehrte Bluteinstrom in das Kapillarbett führt hier bei gleichzeitiger Strömungsverlangsamung zum Anstieg der Blutviskosität bis hin zur Stagnation der Kapillardurchblutung. Es resultiert eine Sequestration ("Pooling") des Blutes im Kapillarbett; die Volumenverschiebung in der Endstrombahn führt zugleich zu sekundärer Hypovolämie. Im Kapillarbereich verursacht der gesteigerte Filtrationsdruck einen Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe, zusätzlich erleichtert durch die Kinin-induzierte Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand (SCHRÖDER, 1978 b). Eine Beteiligung der Kinine an den frühen Störungen der Mikrozirkulation in der Schocklungenentwicklung erscheint daher realistisch.

Die pulmonalen Gefäßeffekte der Kinine können (zumindest am Tiermodell) in Zusammenhang mit der Freisetzung von Prostaglandinen gesehen werden. So scheint Thromboxan (TXA_2) der Hauptmediator für den durch BK ausgelösten PVR-Anstieg bei isoliert perfundierter Kaninchenlunge zu sein (SEEGER et al., 1983). Aus Rinder-Lungenarterien setzt BK vor allem vasodilatatorisch wirkendes Prostacyclin (PGI_2) frei (CRUTCHLEY et al., 1983). An kultivierten Endothelzellen aus Rinder-Carotis konnte gezeigt werden, daß Pankreaskallikrein unabhängig von der BK-Freisetzung und in noch stärkerem Maße als BK, die PGI_2 -Freisetzung stimuliert (MORITA et al., 1984).

Letztendlich scheinen sowohl Bradykinin als auch Prostaglandine den Gefäßtonus durch eine Änderung der intrazellulären Konzentration an cyclischen Nukleotiden zu steuern. An Meerschweinchen-Lungen bewirkt Bradykinin in einer Konzentration von 1 - 100 µg/ml einen raschen Anstieg von cyclischem GMP und cyclischem AMP (STONER et al., 1973). KADOWITZ und Mitarbeiter (1975) zeigten, daß die $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGE_1 -Effekte an Hunde-Lungengefäßen von einer Änderung der cyclischen Nucleotid-Spiegel begleitet waren: Ihre Ergebnisse lassen vermuten, daß die Prostaglandin-induzierte Vasodilatation (ausgelöst durch PGE_1 und PGE_2) AMP-abhängig verläuft, während die Vasokonstriktion ($\text{PGF}_{2\alpha}$) durch GMP vermittelt wird.

Die funktionelle Verknüpfung des Arachidonsäure-Metabolismus und des Kallikrein - Kinin - Systems bedingt, daß die Aktivierung eines dieser Systeme auch zur Stimulierung des anderen Kaskadensystems führt (NEUHOF, 1984). In diesem Zusammenhang weisen Untersuchungen von SEEGER an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge auf einen neuen interessanten Aspekt hin: Die beobachtete Hemmwirkung von Serin-Protease-Inhibitoren (Aprotinin) auf die Prostaglandin-vermittelte pulmonale Reaktion nach Stimulation mit Kalzium-Ionophor, läßt die zusätzliche Beteiligung einer Serin-Protease (KKS!) an der Initialstrecke der Reizübermittlung vermuten (SEEGER, 1984).

5.5. Gasaustausch

Sehr früh im Verlauf des ARDS zeigt sich eine Zunahme des alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten (PONTOPPIDAN et al., 1972). Bereits in der Initialphase mit Kongestion und Stagnation im alveolären Kapillarbett läßt sich oft eine diskrete Hypoxie nachweisen (HEENE et LASCH, 1977). Hauptursache ist in der Initial- und Frühphase ein gestörtes Belüftungs-/Perfusionsverhältnis (RIEDE et al., 1982; SIEGEL, 1980). Als Rückwirkung des peribronchialen Ödems kommt es zu einer Verengung der peripheren Atemwege und infolge des interstitiellen Ödems zu einer verminderten Compliance. Meist sind nicht alle Lungenpartien gleichmäßig betroffen. Ein Nebeneinander verschiedener bronchialer Strömungswiderstände oder unterschiedliche Dehnbarkeit des Lungparenchyms führt dann zu einer ungleichmäßigen Verteilung des inspirierten Gasvolumens.

Zusätzlich ist das Belüftungs-/Perfusionsverhältnis durch die Atelektaseneigung der Lunge gestört. Die schon wenige Stunden nach Eintritt des schockauslösenden Ereignisses zu beobachtende Schädigung der Alveozyten II führt zu einer Störung der Surfactant-Synthese, wodurch die Oberflächenspannung in den Alveolen zunimmt (RIEDE et al., 1977; v. WICHERT, 1978). Die erhöhte alveoläre Oberflächenspannung verstärkt einerseits die Sogwirkung auf das Interstitium und begünstigt dadurch die interstitielle Ödembildung. Andererseits führt sie zum Auftreten von Atelektasen, die einen funktionellen Shunt bilden, und durch venöse Beimischung selbst bei Beatmung mit reinem Sauerstoff keine vollständige Sauerstoffsättigung des Blutes mehr ermöglicht.

In der Frühphase des ARDS ist die arterielle Kohlendioxyspannung (PCO_2) niedrig als Zeichen für alveoläre Hyperventilation. Eine wesentliche Zunahme des arteriellen PCO_2 ist ein Zeichen der Spätphase. Durch die Fibrose sind die Alveolarsepten oft zehnfach verdickt und eine gestörte Diffusion ist dann die Hauptursache der respiratorischen Insuffizienz (RIEDE et al., 1982). Dieses Stadium haben wir bei unseren Versuchstieren nicht gesehen.

Unsere Versuche zeigten bei experimentell induzierter Pankreatitis im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 2/3 der Überlebenszeit einen signifikanten Abfall des arteriellen PO_2 . Allerdings verhinderte die maschinelle Beatmung dieser Tiere mit einer erhöhten Sauerstoffkonzentration die Entwicklung einer arteriellen Hypoxämie und führte durch eine respiratorische Kompensation der bei den Pankreatitis-Tieren sich entwickelnden metabolischen Azidose (ERNST, 1986, im Druck) zu einer ausgeprägten Hypokapnie. Dadurch fiel der arterielle PCO_2 schon im ersten Drittel der postoperativen Phase hoch signifikant ab. Die alleinige Infusion von Bradykinin zeigte an gesunden, nicht maschinell beatmeten Tieren nach 4 h eine signifikante Erniedrigung des arteriellen PO_2 ; der arterielle PCO_2 zeigte keine signifikante Veränderung. Dieser Befund läßt sich unter Berücksichtigung der atemdepressiven Komponente einer reinen Babbiturnarkose mit der Frühphase eines ARDS vereinbaren.

5.6. Morphologie

Die histologischen Untersuchungen des Lungengewebes nach Pankreatitis und nach isolierter Bradykinin-Infusion in einer realistischen Dosierung zeigten bei unseren Versuchen ähnliche morphologische Veränderungen.

Zwei Stunden nach Induktion der AHP sah man im Lungenbiopsiematerial der Tiere aus der AHP-Gruppe eine deutlich kapilläre Kongestion mit Verbreiterung der Alveolarsepten als Ausdruck eines interstitiellen Ödems; das Alveolargewebe war von Rundzellen infiltriert. Diese Veränderungen sind typisch für die Schocklung am Übergang Initialphase/Frühphase (MITTERMAYER et al., 1977; RIEDE et al., 1977, 1982; SCHNELLS et al., 1980). Nach 2- bzw. 4-stündiger Bradykinin-Infusion zeigten die Lungenpräparate aus abhängigen Lungenpartien ebenfalls ein deutliches perivasales bzw. interstitielles Ödem, verbreiterte Alveolarsepten, Lymphangiektasen und hyperämisch prallgefüllte, erweiterte Kapillaren. Es erscheint deshalb durchaus realistisch, daß die Kinine zumindest als primäre Mediatoren für die beobachteten Veränderungen mitverantwortlich sind.

Im weiteren Verlauf entwickelte sich bei allen Pankreatitis-Tieren das Vollbild der Schocklung mit einem hochgradigen interstitiellen und teilweise blutigen intraalveolären Lungenödem sowie herdförmigen Dys-telektasen. Intravasale Mikrothromben konnten wir nur vereinzelt beobachten. In einem Fall sahen wir hyaline Membranen. Regelrechte Zeichen der Spätphase der Schocklung wie etwa eine Proliferation

pulmonaler Zellen konnten wir bei einer mittleren Überlebenszeit der Tiere mit AHP von $5,7 \pm 0,5$ h nicht nachweisen.

Im Schockexperiment mit dem Hausschwein konnte eine akute Lungenfibrose ähnlich der des Menschen erzeugt werden (VAILLIER et al., 1976). Untersuchungen der thorakalen Lymphflüssigkeit, die im wesentlichen pulmonale Lymphe enthält, zeigten, daß im Schock und besonders nach dem Schock diese Körperflüssigkeiten eine starke proliferationsfördernde Aktivität enthalten. Diese Stimulierung der Zellteilung in Fibroblasten in der Gewebekultur in vivo erinnerte an eine Stimulierung der Zellteilung durch interstitielle Flüssigkeit in der Umgebung von bösartigen Tumoren. Möglicherweise sind Komponenten des KKS auch an der Spätphase der Schocklunge beteiligt. Kallikrein bzw. Kinine stimulieren die Zellproliferation. Dies konnte an vielen verschiedenen Geweben in vitro und in vivo demonstriert werden (SCHUTTE et LINDNER, 1977).

5.7. Mechanismus des Lungenödems

Ein Lungenödem, das als Flüssigkeitsansammlung im Extravasalraum der Lunge definiert ist, kann im wesentlichen durch zwei Mechanismen entstehen: Durch eine Transsudation von Flüssigkeit aus den Gefäßen infolge von Veränderungen des hydrostatischen bzw. onkotischen Drucks oder durch eine Exsudation von Flüssigkeit infolge einer gesteigerten Gefäßpermeabilität (STAUB, 1974; SIBBALD et DRIEDGER, 1982).

Der hydrostatische Druck in den Lungengefäßen, ("pmv") in denen der Flüssigkeitsaustausch stattfindet, wird durch die Schwerkraft beeinflusst. Er ist beim Menschen in der Lungenspitze geringer als in der Lungenbasis. Der durchschnittliche "pmv" aller Lungenabschnitte entspricht dem linksatrialen Druck (LAP). Dieser kann indirekt durch Messung des pulmonalen Kapillarverschlusdrucks (PCWP) abgeschätzt werden. Unter pathologischen Bedingungen, d.h. bei Verengung oder Verschuß der kommunizierenden arteriellen und venösen Lungengefäße kann die Aussagefähigkeit des PCWP als Maß für den LAP eingeschränkt sein (OZIER et al., 1984). Bei experimenteller Sepsis am Schwein konnte gezeigt werden, daß nach der Entwicklung eines Lungenödems der PCWP ansteigt (LAVA et al., 1981).

Der onkotische Druck (π_{mv}) ist wahrscheinlich in allen Lungenabschnitten gleich und ist eine der Hauptkräfte, die den Einfluß des "pmv" in der Steigerung des Flüssigkeitstransportes aus dem Intravasalraum ins Interstitium entgegenstehen.

Der effektive transkapilläre osmotische Druckgradient (ζ) als Maß der Kapillarpermeabilität für Makromoleküle beträgt normal 0,8. Bei absoluter Undurchlässigkeit der Membran wäre $\zeta = 1$; eine Steigerung der Permeabilität bedeutet $\zeta \rightarrow 0$.

Normale Druckverhältnisse begünstigen die Ultrafiltration aus den Mikrogefäßen in das Perivasalgebiet. Es findet ständig ein Flüssigkeitsaustritt statt und die Lungenlymphe befördert das Ultrafiltrat ständig zurück in das venöse System. Beim gesunden Menschen beträgt der Lymphfluß ca. 20 ml/h (STAUB, 1974). Die totale Proteinkonzentration der Lungenlymphe beträgt ca. 50 - 80% der Plasmakonzentration. Auch die relativ hohe Albuminkonzentration (im Vergleich zu größermolekularen Plasmaproteinen) zeigt, daß die Membran eine Siebfunktion ausübt.

Indessen ist die Proteinkonzentration in der Ödemflüssigkeit von Patienten mit akuter Pankreatitis und ARDS ähnlich wie beim septischen Lungenödem erhöht. Sie ist nahezu gleich der Proteinkonzentration im Plasma (WARSHAW et al., 1975; ROBIN et al., 1972), bei normalen Druckverhältnissen im Lungenkreislauf.

Diese Beobachtungen konnten wiederholt bei experimenteller AHP am Tiermodell anhand von Proteinbestimmungen in der Lungenlymphe bestätigt werden. Bei unverändertem PAP, PCWP nahm das Verhältnis zwischen Proteinkonzentration in der Lymphe und der Plasma-Proteinkonzentration regelmäßig zu als Folge einer gesteigerten Permeabilität des Kapillarendothels. Im Anschluß an die initiale Schädigung begannen Proteine mit großem Molekulargewicht die endotheliale

Schranke der Kapillaren leichter zu durchdringen und die Clearance der Plasmaproteine in die Lungenlympe nahm zu (LEE, B.C. et al. 1981; SZABO et MALIK, 1984). Durch die Permeabilitätssteigerung ist die Wirkung des onkotischen Drucks in Richtung Kapillare praktisch ausgeschaltet. Somit kommt auch hier dem hydrostatischen Druck eine große Bedeutung zu (HERZOG et PERRUCHOUD, 1984; SIBBALD et DRIEDGER, 1982).

Wir registrierten bei unseren Versuchen sowohl im Verlauf der AHP als auch bei der BK-Infusion keine Änderung des PA oder PCWP. Die Gesamteiweißkonzentration im Plasma zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse zeigen damit ebenfalls, daß der hohe Plasmaverlust im Verlauf der AHP und das interstitielle Lungenödem in erster Linie durch eine erhöhte Gefäßwandpermeabilität mit nachfolgender Exsudation von eiweißreicher Flüssigkeit verursacht wird.

Die Entwicklung einer arteriellen Hypoxie im Verlauf der AHP kann nicht die Ursache der Pankreatitis-induzierten Steigerung der Gefäßpermeabilität in der Lunge allein sein (MALIK, 1983). Künstlich herbeigeführte Hypoxämie bewirkte im Experiment bei Schafen keinen Anstieg der Gefäßpermeabilität in der Lunge (BLAND et al., 1977). Wir beobachteten im Verlauf der experimentellen AHP (unter Beatmung mit FiO_2 von 0,35) zwar eine signifikante Verminderung der arteriellen Sauerstoffspannung aber keine Hypoxämie (A: $132,2 \pm 13,1$ mmHg; E: $104,1 \pm 12$ mmHg).

Als Mediatoren der Pankreatitis-induzierten Steigerung der Gefäßpermeabilität in der Lunge müssen vielmehr humorale Faktoren angesehen werden (MALIK, 1983).

5.8. Permeabilität

Der wohl wesentlichste Kinin-Effekt ist ihre starke Permeabilitäts-steigernde Wirkung: Kinine bewirken einen Anstieg der Gefäßpermeabilität vor allem in den postkapillären Venolen (GABBIANI et al., 1970). Der genaue Mechanismus der Permeabilitätssteigerung durch Bradykinin ist noch nicht aufgeklärt (JOHNSON, 1979). Die schon 1969 von MAJNO und Mitarbeitern postulierte Endothelzellkontraktion und das Entstehen vergrößerter Interzellularspalträume, wurde von HULTSTRÖM und SVENSJÖ (1977) mit der Demonstration einer Porenbildung ("gaps") durch Bradykinin bestätigt. Da diese Poren aber nur für kurze Zeit (ca. 20 - 30 min) bestehen bleiben, können sie allein eine Ödembildung über diesen Zeitraum hinaus nicht hinreichend erklären (JOHNSON, 1979). JOYNER und Mitarbeiter (1974) zogen aus Experimenten an der Hundepfote vielmehr den Schluß, daß die durch Bradykinin bewirkte Permeabilitätssteigerung eher auf eine Steigerung des vesikulären (transzellulären) Flüssigkeitstransports als auf die Ausbildung sogenannter "gaps" zurückzuführen sei.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Lungengewebes unserer Versuchstiere nach zweistündiger Bradykinin-Infusion zeigten ebenfalls in den geschwol-

lenen Endothelzellen eine massive Vakuolisierung; ein Befund, der mit einem gesteigerten transzellulären Flüssigkeitstransport vereinbar ist. Dementsprechend war im Interstitium eiweißreiche Flüssigkeit eingelagert. Eine Porenbildung ("gaps") konnte in unseren Präparaten nicht nachgewiesen werden (KORTMANN, 1984).

Versuche an anderen Tiermodellen zeigen unterschiedliche Ergebnisse. So bewirkte die BK-Infusion bei anästhesierten Hunden keine Permeabilitätssteigerung in der Lunge (WANG et al., 1972). Dagegen steigert BK die Gefäßpermeabilität in der isoliert perfundierten Kaninchenlunge und als Mediatoren dieser Kinin-Wirkung wurden Arachidonsäuremetaboliten aus dem Lipooxygenaseweg (Leukotriene) identifiziert (SEEGER et al., 1983). Besonders den Leukotrienen C_4 und D_4 (Komponenten der "slow reacting substance of anaphylaxis") wird große Bedeutung für die Steigerung der Gefäßwandpermeabilität im Rahmen des ARDS beigemessen (SAID, 1985). Am Schaf wiederum zeigte sich nach Arachidonsäure-Infusion keine gesteigerte Gefäßpermeabilität und es gab keinen Hinweis auf eine Lipooxygenase-Beteiligung (OGLETREE et al., 1980).

Neben Bradykinin besitzt Histamin einen ähnlichen permeabilitätssteigernden Effekt (analoger Mechanismus) und kann bei AHP aus Mastzellen vor allem der Lunge, Pankreas und des Peritoneums freigesetzt werden (JOYNER et al., 1974; OFSTAD, 1969; HOLLENDER et al., 1983). BK und aktivierte Komplementfaktoren ($C\ 3a$, $C\ 5\ a$) können direkt eine Freisetzung von Histamin aus Mastzellen bewirken (JOHNSON, 1975). Seine Bedeutung für das Lungenödem wird aber als gering angesehen (MALIK, 1983).

5.9. PMN-Leukozyten

Schon in der Frühphase der Schocklungenentwicklung findet sich eine massive Anhäufung von polymorphkernigen neutrophilen (PMN)-Leukozyten in der pulmonalen Endstrombahn (RIEDE et al., 1977; SCHNELLS et al., 1980). Dieser Vorgang entspricht dem histologischen Bild des sogenannten "Granulozytensticking". PMN-Leukozyten scheinen ein entscheidender Faktor für die Permeabilitätssteigerung in der Lunge zu sein. Der Anstieg der Gefäßpermeabilität in der Lunge bei experimenteller AHP konnte durch artifizielle Agranulozytose verhindert werden (BARIE et al., 1982).

Wir konnten im Lungenbiopsiematerial bereits 2 h nach Induktion der AHP Granulozytenaggregation und Rundzellinfiltrate nachweisen, registrierten einen signifikanten Abfall der peripheren Leukozytenzahl aber erst in der terminalen Schockphase (KORTMANN, 1984).

PMN-Leukozyten entfalten ihre gewebsschädigende Potenz durch Freisetzung lysosomaler Enzyme, oxidierender Agentien und sekundäre Freisetzung von Arachidonsäure-Produkten (TATE et REPINE, 1983; TATE et al., 1982). Sie enthalten in ihren Lysosomen ein hohes Potential an hydrolytischen und proteolytischen Enzymen. Im Verlauf einer Entzündungsreaktion werden lysosomale Proteasen (z.B. Elastasen, Kathepsin G) in großen Mengen freigesetzt. Elastase und Kathepsin G besitzen eine hohe Spaltaktivität für eine große Zahl humoraler Faktoren (HGF, Prokallikrein,

Plasminogen, HMWK, C3, C5-Komplementfaktoren) und können die enzymatischen Kaskadensysteme wie Blutgerinnung, Fibrinolyse, Komplement- und KK-System aktivieren. Sie zerstören aber auch direkt native Elastin- und Kollagenfasern (FRITZ et al., 1984).

Die pathologische Wirksamkeit der Neutrophilen-Elastase wird bei ARDS durch die Schwächung des Hemmstoffpotentials für Proteinasen zusätzlich erhöht. In der bronchoalveolären Lavage von Patienten mit ARDS konnte eine hohe proteolytische Aktivität der PMN-Elastase nachgewiesen werden, obwohl dem Organismus ein wirksamer Elastase-Inhibitor (Alpha-1-Proteaseninhibitor, Alpha-1-PI) zur Verfügung steht. Alpha-1-PI wurde inaktiv vorgefunden (LEE, T.C. et al., 1981; McGUIRE et al., 1982). Der genaue Mechanismus der Alpha-1-PI-Inaktivierung ist noch unklar. Bekannt ist jedoch, daß die lysosomale Myeloperoxidase in Anwesenheit von H_2O_2 die körpereigene Antiprotease Alpha-1-PI durch oxidative Denaturierung (des Methionyl-Restes im aktiven Zentrum) weitgehend unwirksam machen kann (BEATTY et al., 1980).

Die Auslösung der granulozytären Reaktion ist an bestimmte Mediatoren des Serums gebunden, wobei der Aktivierung von Komplement eine besondere Bedeutung zukommt. Aufgrund der Beobachtungen bei Dialyse-Patienten und anhand von Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß die Fraktion C 5a (Anaphylatoxin) des Komplements zu einer Granulozyten-Aggregation in der Lunge führen kann (CRADDOCK et al., 1977). Die intratracheale Instillation von C 5a führt beim Kaninchen zu einer PMN-Leukozyten-abhängigen Steigerung der

Alveolarkapillarpermeabilität und zu einem interstitiellen Lungenödem (SHAW et al., 1980). Die Infusion von Komplement-aktiviertem Plasma führte bei experimentellen Studien am Schwein zwar zu einem dosisabhängigen Anstieg des PVR und einer pulmonalen Leukostase, vermochte jedoch nicht das Vollbild der Schocklunge mit Lungenödem zu reproduzieren (BORG et al., 1984).

Eine Aktivierung der Komplementkaskade findet sich regelmäßig bei AHP (LANKISCH et al., 1981; HORN et al., 1982). Freigesetzte Proteasen wie Trypsin und Kallikrein können verschiedene Komponenten des Komplementsystem enzymatisch spalten und dadurch die Kaskade aktivieren (WHICHER et al., 1982; SEELIG et SEELIG, 1975); sie scheinen bei AHP ein wesentlicher Faktor für die Granulozytensequestration in der Lunge zu sein (GARZIA-SZABO et MALIK, 1984). Trypsin-Infusion führt bei Schafen zum Anstieg der transvaskulären Proteinclearance und zu einer pulmonalen Leukostase (TAHAMONT et al., 1982).

Komponenten des Kallikrein-Kinin-Systems könnten in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zukommen: Plasmakallikrein kann die Komplementfaktoren C 1r und C 1s und C 3-Konvertase spalten und damit sowohl über den klassischen Weg als auch über den alternativen Weg Komplement aktivieren (Di SCIPIO, 1982). Zusätzlich hat Plasmakallikrein aber auch einen direkten chemotaktischen Effekt auf PMN-Leukozyten (KAPLAN et al., 1972). Aktives gereinigtes menschliches Plasmakallikrein bewirkt konzentrationsabhängig eine Aggregation und Stoffwechselsteigerung der PMN-Leukozyten. Der

Effekt ist unabhängig von der Komplementaktivierung und stärker als der von Trypsin (SCHAPIRA et al., 1983). Bradykinin verursacht (intracutan) ebenfalls eine Leukozytenaggregation und fördert die Leukozytenmigration (LEWIS, 1962). Wir sahen Rundzellinfiltrate im Lungeninterstitium bereits nach zweistündiger Bradykinin-Infusion, während die Lungen der Kontrolltiere keine derartigen Veränderungen zeigten.

5.10. Gerinnungsstörungen

Die Schädigung des pulmonalen Gefäßendothels kann als lokaler Stimulus zu einer Störung des Hämostase-Gleichgewichts führen. Das intakte Gefäßendothel besitzt starke antithrombotische Eigenschaften und kann vasoaktive Substanzen mit Thrombozyten-aggregierendem Effekt inaktivieren (GILLIS et ROTH, 1976). Der Verlust dieser metabolischen Fähigkeiten des Endothels und die Ausschaltung der Synthese von Prostacyclin (PGI_2), dem stärksten bekannten körpereigenen Aggregationshemmer der Thrombozyten, kann zu der häufig bei ARDS beobachteten Microthrombosierung beitragen. Zusätzlich können freigelegte subendotheliale Kollagenstrukturen durch F XII (Hagemanfaktor)-Aktivierung das Intrinsische Blutgerinnungssystem in Gang setzen.

Möglicherweise ist dies auch der Mechanismus, der zu der in klinischen und experimentellen Studien des RDS beobachteten Plasmakallikrein-Aktivierung führt (SAUGSTAD et al., 1980, 1982, 1984). Plasmakallikrein ist ein wichtiges Schlüsselenzym für die Aktivierung der Kaskadensysteme (Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsystem) und kann zusätzlich die Aggregation von Thrombozyten bewirken (MOVAT, 1979; OHDE et al., 1983). Wir konnten an unserem Tiermodell allerdings

keine signifikante Änderung der aktivierbaren Plasma-Prokallikrein-Aktivität im Blut messen. Auch konnten wir in den histologischen Organuntersuchungen nur selten Mikrothromben nachweisen. Eine Verhinderung der Gerinnungsaktivierung durch die Heparin-Gabe von 150 E/h ist denkbar. Bei experimenteller AHP an Ratten konnte die beobachtete intrapulmonale Fibrinablagerung durch Heparin verhindert werden (BERRY et al., 1983). Andererseits lassen sich auch bei Patienten, die in der Frühphase einer akuten Pankreatitis versterben, intravasculäre Fibrinthromben nur spärlich nachweisen (STÖMMER, 1984).

Andere Autoren gehen davon aus, daß es initial zu einer Aktivierung der Fibrinolyse kommt und erst sekundär durch Verschiebung des Gerinnungs-/Fibrinolyse-Gleichgewichts zu einer verstärkten Gerinnungsaktivität (SCHNELLS, 1982). Ausgelöst durch eine Kompression der Gefäße durch das perivasale Ödem wird aus den Gefäßendothelien vermehrt Gewebsaktivator freigesetzt. Gewebs-Plasminogenaktivator kann unabhängig von F XII Plasminogen in das fibrinolytisch aktive Plasmin überführen. Die dabei entstehenden Fibrinospaltprodukte haben ihrerseits einen starken permeabilitätssteigernden Effekt auf die Mikrogefäße (GERDIN et SALDEEN, 1978; SALDEEN et al., 1983). KLUFT und Mitarbeiter (1982) konnten zeigen, daß Bradykinin direkt aus Endothelzellen Gewebsaktivator freisetzen kann.

Im weiteren Verlauf kommt es durch eine Erschöpfung der fibrinolytischen Aktivität zu Fibrinablagerungen in der Lunge (BERRY et al., 1983; AASEN et al., 1980a). BUSSING und BLEYL (1977) konnten mit Hilfe der post-

mortalen Fibrinolyseautographie-technik bei Schockpatienten eine signifikante Korrelation zwischen der ansteigenden Schockdauer und dem Abfall des Plasminogenaktivators im Lungengefäßendothel feststellen. Bei experimentellem RDS zeigte sich im späten Stadium ein Anstieg der Antiplasmin-Aktivität im Blut (AASEN et al., 1980a). Dies könnte eine der wesentlichsten Ursachen der Fibrinablagerungen in der Lunge sein und führt letztendlich zum sogenannten "delayed microembolism syndrome". Zusätzlich sind das ins Lungeninterstitium austretende Fibrin und seine Spaltprodukte an der Auslösung der interstitiellen Fibrosierung der Spätphase des ARDS maßgeblich beteiligt (RIEDE et al., 1982).

5.11. Kininabbau

Endothelzellen der Lungengefäße, aber auch das Lungengewebe (v.a. Fibroblasten) enthalten höhere Konzentrationen an membrangebundenem ACE (=Kininase II) (RYAN et al., 1975; JOHNSON et al., 1982). Der Kininase-II-Gehalt der Lunge ist aufgrund ihres Kapillarreichtums besonders groß; da das gesamte Schlagvolumen den kleinen Kreislauf passieren muß, besitzt die Lunge eine Schlüsselstellung in der Kontrolle des Kininabbaus.

Bei höheren Bradykinin-Konzentrationen im Plasma kann dennoch eine für systemische Effekte ausreichende BK-Menge der pulmonalen Clearance entkommen ("Escape-Mechanismus"). Auch ist die BK-Metabolisierung in der Lunge komplexer und bedeutet nicht nur Kininaktivierung. Ein wesentlicher Aspekt scheint die Freisetzung anderer vasoaktiver Mediatoren zu sein. Kinine können auch in Anwesenheit von ACE Prostaglandine freisetzen (HONG, 1980). Diese können die BK-Wirkung verstärken und verlängern ("After-Effekt") (McCONN et al., 1983).

Bei respiratorischer Insuffizienz wurden im Initialstadium erhöhte Serum-ACE-Spiegel gemessen, während in späteren Stadien meist deutlich erniedrigte Werte registriert wurden (HOLLINGER et al., 1980; CASEY et al., 1981; STEPPLING et al., 1984). Dies könnte dadurch zu erklären sein, daß in der Initialphase aus den geschädigten Endothelzellen vermehrt ACE freigesetzt wird (erhöhte Serum-ACE-Spiegel). Im weiteren Verlauf kommt es bei fortschreitender Endothelschädigung zur Abnahme des gesamten Lungen-ACE und Absinken des Serum-ACE-Spiegels bis weit unter die Norm (STEPPLING et al., 1984).

Unter pathologischen Bedingungen ist die Kininase-Aktivität vielfach vermindert. So fand sich beim Experiment an Hunden unter Hypoxie eine verminderte pulmonale BK-Clearance (STALCUP et al., 1978). Das bei AHP freigesetzte Trypsin kann ACE durch Proteolyse inaktivieren, während es Kininase I zu Untereinheiten abbauen kann, die eine erhöhte kinin-spaltende Aktivität haben (NAKAHARA, 1978; ERDÖS, 1979). Andererseits können verdaute Plasmaproteine und freie Fettsäuren Kininase I hemmen (HAMBERG et al., 1968; ERDÖS et al. YANG, 1970).

Diese Überlegungen lassen den Schluß zu, daß bei akuter Pankreatitis und respiratorischer Insuffizienz die Aktivität der Kininasen vermindert ist, wodurch die Bedeutung der Kinine für das ARDS bei AHP noch größer sein dürfte, als es durch die alleinige BK-Infusion an gesunden Tieren reproduzierbar ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die häufigste lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis (ANP) ist heute die Entwicklung einer frühzeitigen akuten respiratorischen Insuffizienz (ARI). Dabei zeigt sich ein charakteristischer phasenhafter Verlauf der Lungenveränderungen. Wesentliche Ursache der ARI ist in der Frühphase ein interstitielles Lungenödem, ausgelöst durch eine gesteigerte Gefäßwandpermeabilität. Kinine sind Oligopeptide mit sehr hoher permeabilitätssteigernder Wirkung auf die Gefäßwand. In der vorliegenden Arbeit sollte die Beteiligung der Kinine an Lungenveränderungen während ANP untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden an Hausschweinen durchgeführt. In Barbituratnarkose wurde nach Laparatomie durch Injektion von Taurocholsäure in den Pankreasgang eine ANP induziert ($n = 18$). Eine Kontrollgruppe von 6 Tieren wurde lediglich laparotomiert, sonst gleich behandelt. Alle Tiere mit ANP starben nach 4 - 10 h im pankreatogenen Schock. An diesem Modell konnten wir zeigen, daß eine massive Kininfreisetzung ($\bar{x} = 1,8$ mg Bradykinin im Verlauf der ANP, das entspricht einer 70% Ausschöpfung der vorhandenen Kininreserven) stets mit einer klinisch und pathomorphologisch nachweisbaren ARI einherging. In einer dritten

Gruppe von 5 Tieren wurde daher allein Bradykinin in einer realistischen Dosis ($\bar{x} < 1,8$ mg) infundiert. Nach 2 bzw. 4 h Bradykinin-Infusion war der PaO_2 signifikant erniedrigt ($p < 0,05$); die Lungenbiopsien zeigten stets Hyperämie, perivaskuläres und interstitielles Alveolarseptenödem. Elektronenmikroskopisch sahen wir eine verbreiterte Basalmembran und stark geschwollene Endothelzellen mit zahlreichen Vakuolen, im Sinne einer gesteigerten Mikropinozytose. Die Lungen der Kontrolltiere waren unauffällig.

Kinine sind durch ihre Wirkung auf Mikrozirkulation und Gefäßwand potente Ödemauslöser. Andererseits bedingt die funktionelle Verknüpfung des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) mit Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement-System und Arachidonsäure Metabolismus die wechselseitige Aktivierung dieser Kaskadensysteme. Zusätzlich können Komponente des KKS und Komponente der anderen Kaskadensysteme polymorphkernige Leukozyten aktivieren. Diese entfalten dann durch Liberierung lysosomaler Enzyme, toxischer Sauerstoffmetabolite und sekundärer Aktivierung der Kaskadensysteme ihrerseits eine starke gewebschädigende Potenz. Kinine sind daher als ein weiterer Mediator für den Pathomechanismus des interstitiellen Lungenödems im Verlauf der ANP anzusehen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aasen, A.O., Saugstad, O.D., Lium, B., Gulgvog, I.,
Lyngaas, K., Larsbraaten, M., Amundsen, E.:
Plasma antiplasmin activities in experimental lung
insufficiency.
Acta Chir. Scand., Suppl. 499, 113-121 (1980a)
2. Aasen, A.O., Erichsen, N.S., Gallimore, M.J., Amundsen, E.:
Studies on components of the plasma kallikrein kinin
system in plasma samples from normal individuals and pa-
tients with septic shock.
Adv. Shock Res. 4, 1-10 (1980b)
3. Aasen, A.O., Kierulf, P., Ruud, T.E., Godal, H.C. Aune, S.:
Studies on the pathological plasma proteolysis in pa-
tients with acute pancreatitis. A preliminary report.
Acta Chir. Scand. Suppl. 509, 83-87 (1982)
4. Amouric, M., Lechene de la Porte, P., Colomb, E.,
Figarella, C.:
Immunolocalization of (pre)kallikrein in porcine and
human pancreas at the cellular and subcellular levels.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 357-365 (1983)
5. Amundsen, E.:
Post traumatic pulmonary insufficiency.
Acta Chir. Scand. Suppl. 499, 3-8 (1980)
6. Anderson, M.C., Schoenfeld, F.B., Jams, W.B., Suwa, M.:
Circulatory changes in acute pancreatitis.
Surg. Clin. N. Amer. 47, 127-140 (1967)
7. Appel, P.L., Shoemaker, W.C.:
Hemodynamic and oxygen transport effects of prostaglandin
E₁ in patients with adult respiratory distress syndrome.
Crit. Care Med. 12, 528-529 (1984)

8. Armstrong, D.:
Pain. In: Bradykinin, Kallidin and Kallikrein.
Handbook of Exp. Pharmacol. Vol. XXV.
Erdős, E.G. (ed.) pp 434-481. Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York (1970)
9. Armstrong, J.M., Chapple, D., Dusting, G.J., Hughes, R.,
Moncada, S., Vane, J.R.:
Cardiovascular actions of prostacyclin (PGI₂) in chlora-
lose anaesthetized dogs.
Br. J. Pharmacol. 61, 136 (1977)
10. Ashbaugh, D.G., Uzawa, T.:
Respiratory and hemodynamic changes after injection of
free fatty acids.
J. Surg. Res. 8, 417-423 (1968)
11. Balldin, G., Gustafsson, H., Ohlsson, K.:
Influence of plasma protease inhibitors and trasylol on
trypsin-induced bradykinin release in vitro and in vivo.
Eur. Surg. Res. 12, 260-270 (1980)
12. Balldin, G., Ohlsson, K.:
Demonstration of pancreatic protease-antiprotease complexes
in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis.
Surg. 85, 451-456 (1976)
13. Barie, P.S., Tahamont, M.V., Malik, A.B.:
Prevention of increased pulmonary vascular permeability
after pancreatitis by granulocyte depletion in sheep.
Am. Rev. Resp. Dis. 126, 904-908 (1982)
14. Baumann, C., Akovbiantz, A., Danczkay, Z., Heinzelmann, F.:
Respiratorische Komplikationen bei Pankreatitis acuta.
Helv. Chir. Acta 44, 509-513 (1977)

15. Beatty, K., Bieth, J. Travis, J.:
Kinetics of association of serine proteinases with
native and oxidized alpha-1-proteinase-inhibitor
and alpha-1-antichymotrypsin.
J. Biol. Chem. 255, 3931-3934 (1980)
16. Becker, H., Schmidt-Gayk, H., Horn, J.:
Der Stellenwert des immunreaktiven Trypsins im Serum
für die Prognose der akuten Pankreatitis.
Chir. Forum 83 für experim. und klin. Forschung.
Schreiber, H.W. (ed.), Springer-Verlag Berlin, Heidel-
berg, New York (1983)
17. Becker, M., Beglinger, R.:
5.3. Säure-Basen-Haushalt. Das Göttinger Miniaturschwein.
Glodeck, P., Oldigs, B. (eds.) pp.67-68, Verlag Paul Parey
Berlin, Hamburg (1981)
18. Becker, V.:
Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancrea-
titis.
World J. Surg. 5, 303-313 (1981)
19. Beger, H.G., Block, S., Krautzberger, W., Bittner, R.:
Die nekrotisierende Pankreatitis.
Chirurg 53, 784-789 (1982)
20. Beglinger, R., Becker, M.:
6. Herz und Kreislauf. Das Göttinger Miniaturschwein.
Glodeck, P., Oldigs, B. (eds.), Verlag Paul Parey Berlin,
Hamburg (1981)
21. Berry, A.R., Davies, G.C., Millar, A.M., Taylor, T.V.:
Changes in the biophysical properties and ultrastructure
of the lungs, and intrapulmonary fibrin deposition in
experimental pancreatitis.
Gut 24, 929-934 (1983)

22. Bizios, R., Minnear, F.L., van der Zee, H., Malik, A.B.:
Effects of cyclooxygenase and lipoxxygenase inhibition
on lung fluid balance after thrombin.
J. Appl. Physiol. 55, 462-471 (1983)
23. Blaisdell, F.W., Schlobohm, M.D.:
The respiratory distress syndrome: A review.
Surg. 74, 251-262 (1973)
24. Bland, R.D., Demling, R.H., Selinger, S.L., Staub, N.C.:
Effect of alveolar hypoxia on lung fluid and protein
transport in unanesthetized sheep.
Circ. Res. 40, 269-274 (1977)
25. Borg, T., Gerdin, R. Hällgren, R., Warolin, O., Modig, J.:
Complement activation and its relationship to adult respi-
ratory distress syndrome. An experimental study in pigs.
Acta Anaesthesiol. Scand. 28, 158-165 (1984)
26. Boumghar, M., Cavin, R.:
Les complications respiratoires des pancreatitides aiguës
sévères.
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 67, 1394-1401 (1978)
27. Büsing, C.M., Bleyl, U.:
Plasminogen activator activity of pulmonary vessels in
shock.
Thromb. Res. 11, 285-295 (1977)
28. Cameron, A.G.:
Acute respiratory failure in acute pancreatitis.
Anaesth. Intens. Care 3, 244 (1975)

29. Carey, L.C., Rodgers, R.E.:
Pathophysiologic alterations in experimental pancreatitis.
Surgery 60, 171-178 (1966)

30. Casey, L., Krieger, B. Kohler, J., Rice, Oparil, S,
Szidon, P.:
Decreased serum angiotensin converting enzyme in adult
respiratory distress syndrome associated with sepsis.
Crit. Care Med. 9, 651-654 (1981)

31. Cochrane, C.G., Revak., S.D., Wuepper, K.D.:
Activation of Hageman factor in solid and fluid phases.
A critical role of kallikrein.
J. Exp. Med. 138, 1564 (1973)

32. Cooper, J.D., McDonald, J.W.D., Ali, M., Menkes, E.,
Materson, J., Klement, P.:
Prostaglandin production associated with the pulmonary
vascular response to complement activation.
Surgery 88, 215-221 (1980)

33. Craddock, P.R., Fehr, I., Bigham, K.L., Kronenberg, R.S.,
Jakob, H.S.:
Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction
in hemodialysis.
N. Engl. J. Med. 296, 769 (1977)

34. Crutchley, D.J., Ryan, J.W., Ryan, U.S., Fisher, G.H.,
Paul, S.M.:
Effects of bradykinin and its homologs on the metabolism
of arachidonate by endothelial cells.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 527-532 (1983)

35. Dammann, H.G.:
Komplikationen der akuten Pankreatitis.
Med. Klin. 73, 1029-1038 (1978)

36. Darrah, P.S., Beitz, D.C., Topel, D.G., Christian, L.L.:
Blood lactate kinetics in normal and stress-susceptible
pigs.
J. of Animal Science 53, 1000-1005 (1981)
37. Deby-Dupont, G., Haas, M., Pincemail, J., Lamy M., Deby, C.,
Franchimont, P.:
Immunoreactive trypsin in the adult respiratory distress
syndrome.
Intens. Care Med. 10, 7-12 (1984)
38. Demling, R.H., Flynn, J.T.:
Humoral factors and lung injury during shock, trauma and
sepsis. In: Pathophysiology of Shock, Anoxia, and Ischemia.
Cowley, R.A., Trump, B.F. (eds.) pp. 395-407
Williams & Wilkins Baltimore, London (1982)
39. De Troyer, A., Naeije, R., Yernault, M.D., Englert, M.D.:
Impairment of pulmonary function in acute pancreatitis.
Chest 73, 360-363 (1978)
40. DiCarlo, V., Nespoli, A., Chiesa, R., Standacher, C., Cristallo, M.,
Bevilaqua, G., Staudacher, V.:
Hemodynamic and metabolic impairment in acute pancreatitis.
World J. Surg. 5, 329-339 (1981)
41. Dietl, T., Kruck, J., Fritz, H.:
Localization of kallikrein in porcine pancreas and sub-
mandibular gland as revealed by the direct immuno-
fluorescence technique.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 359, 499-505 (1978)
42. DiScipio, R.G.:
The activation of the alternative pathway C 3 convertase
by human plasma kallikrein.
Immunology 45, 587-595 (1982)

43. Enquist, I.F., Gliedman, M.L.:
Gross autopsy findings in cases of fatal acute pancreatitis.
Arch. Surg. 77, 985-991 (1958)
44. Erdös, E.G., Yang, H.Y.T.:
Kininases. In: Handbook of Experimental Pharmacology.
Erdös, E.G. (ed.), Vol. XXV, pp. 289-323. Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1970)
45. Erdös, E.G.:
Kininases. Bradykinin, Kallidin and Kallikrein.
In: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. XXV, Suppl.
Erdös, E.G. (ed.) pp. 427-487. Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York (1979)
46. Ernst, C.:
Kinine und pankreatogener Schock. Eine tierexperimentelle
Studie.
Dissertation, LMU München (1986), im Druck
47. Fiedler, F.:
Enzymology of glandular kallikreins. In: Bradykinin,
Kallidin and Kallikrein. Handbook of Exp. Pharmacology, Vol. XXV
Erdös, E.G. (ed.) pp. 103-154. Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York, Tokio (1979)
48. Fink, E., Gütel, C.:
Development of a RIA for pig pancreatic kallikrein.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 381-388 (1978)
49. Forrester, J.S., Ganz, W., Diamond, G., McHugh, T.,
Chonette, D.W., Swan, H.J.C.:
Thermodilution cardiac output determination with a single
flow-directed catheter.
Am. Heart J. 83, 306-311 (1972)

50. Frey, E.K., Kraut, H., Werle, E.:
Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren.
Ferdinand-Enke-Verlag Stuttgart (1968)
51. Friberger, P. et al.:
Determination of prekallikrein in plasma by means of
a chromogenic tripeptide substrate for plasma kallikrein.
In: Kinin II. Biochemistry, Pathophysiology and Clinical
Aspects.
Fujii, S., Moriya, H., Suzuki, T. (eds.) pp. 67-82,
Plenum Publishing Corp., New York (1979)
52. Fritz, H., Hutzler, M., Hüller, M., Wiedemann, H.,
Stahlheber, H., Lehnert, P., Forell, M.:
Über das Sekretionsverhalten der spezifischen Trypsin-
inhibitoren und des Kallikreinogens beim Pankreas von
Hund und Mensch.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 348, 1575 (1967)
53. Fritz, H., Wunderer, G., Kummer, K., Heimbürger, N.,
Werle, E.:
Alpha-1-Antitrypsin und C 1-Inaktivator: Progressiv-
inhibitoren für Serumkallikrein von Mensch und Schwein.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 906-910 (1972)
54. Fritz, H., Finke, E., Truscheit, E.:
Kallikrein inhibitors.
Federation Proceedings 38, 2753-2759 (1979)
55. Fritz, H., Jochum, M., Duswald, K.H., Dittmer, H.,
Kortmann, H.:
Lysosomale Proteinasen als Mediatoren der unspezifischen
Proteolyse bei der Entzündung. In: Pathobiochemie
der Entzündung.
Lang, H., Greiling, H. (eds.) pp. 75-93. Springer-
Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio (1984)

56. Gabbiani, G., Badonnel, M.C., Majno, G.:
Intra-arterial injections of histamin, serotonin or
bradykinin: A topographic study of vascular leakage.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 447-452 (1970)
57. Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S.,
Swan, H.J.C.:
A new technique for measurement of cardiac output by
thermodilution in man.
Am. J. Card. 27, 392-396 (1971)
58. Garcia-Szabo, R.R., Malik, A.B.:
Pancreatitis-induced increase in lung vascular permeabi-
lity..
Am. Rev. Respir. Dis. 129, 580-583 (1984)
59. Geiger, R.:
The kallikrein-kinin-systems. In: Proteinases and Their
Inhibitors, pp. 353-376. Turk, V., Vitale, L.J. (eds.)
Pergamon Press, Ljubljana, Oxford (1981)
60. Geokas, M.C., Rinderknecht, H., Swanson, V., Havebach, B.J.:
The role of elastase in acute hemorrhagic pancreatitis in
man.
Lab. Invest. 19, 235-239 (1968)
61. Geokas, M., Rinderknecht, H. Brodrick, J.W., Largman, C.:
Studies on the ascites fluid of acute pancreatitis in man.
Digestive Diseases 23, 182-188 (1978)
62. Geokas, M., Largman, C., Durie, P.R., Brodrick, J.W.,
Ray, S.B., O'Rourke, M., Vollmer, J.:
Immunoreactive forms of cationic trypsin in plasma and
ascitic fluid of dogs in experimental pancreatitis.
AJP 105, 31-39 (1981)

63. Gerdin, B. Saldeen, T.:
Effect of fibrin degradation products on microvascular permeability.
Thromb. Res. 13, 995-1006 (1978)
64. Gillis, C.N., Roth, J.A.:
Pulmonary disposition of circulating vasoactive hormones.
Biochem. Pharmacol. 25, 2547-2553 (1976)
65. Gjone, E., Ofstad, E., Marton, P.F., Amundsen, E.:
Phospholipase activity in pancreatic exudate in experimental acute pancreatitis.
Scand. J. Gastroent. 2, 181-185 (1967)
66. Glazer, G., Benett, A.:
Prostaglandin release in canine acute hemorrhagic pancreatitis.
Gut 17, 22 (1976)
67. Glodeck, P., Oldigs, B.:
Das Göttinger Miniaturschwein.
Paul Parey-Verlag Berlin, Hamburg (1981)
68. Gregor, G.:
Hämatologische und biochemische Untersuchungen am Miniaturschwein Mini-Lewe: Blutbild und Serumproteine.
Z. Versuchstierkunde 21, 92-106 (1979)
69. Greene, L.J., DiCarlo, J.J., Sussman, A.J., Bartelt, D.C., Roark, D.E.:
Two trypsin inhibitors from porcine pancreatic juice.
J. Biol. Chem. 243, 1804-1815 (1968)

70. Hagen, P.O., Ofstad, E., Amundsen, E.:
Experimental acute pancreatitis in dogs. IV. The relationship between phospholipase A and the histamin releasing and hypotensive effects of pancreatic exudate.
Scand. J. Gastroent. 4, 89-96 (1969)
71. Hamberg, U., Elg, P., Stelwagen, P.:
On the mechanism of bradykinin potentiation.
In: Advances in Experimental Medicine and Biology.
Back, N., Martini, L., Paoletti, R. (eds.) Vol. 2,
pp. 626-631. Plenum Press New York (1968)
72. Harris, P., Heath, D.:
Pharmacology of the pulmonary circulation. In: The Human Pulmonary Circulation. Its Form and Function in Health and Disease. pp 182-210
C. Livingstone-Verlag, Edinburgh, London, New York (1977)
73. Hasselström, L.J., Eliassen, K., Mogensen, T., Andersen, J.B.:
Lowering pulmonary artery pressure in a patient with severe acute respiratory failure.
Intens. Care Med. 11, 48-50 (1985)
74. Hayes, M., Rosenbaum, R.W., Zibelman, M., Matsumoto, T.:
Adult respiratory distress syndrome in association with acute pancreatitis.
Am. J. Surg. 127, 314-319 (1974)
75. Heene, D.L., Lasch, H.G.:
Klinische Aspekte der Mikrozirkulationsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Schocks. In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, III. Band, 7. Teil, Meesen, H. (ed.) pp. 889-995. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)
76. Herzog, H. Perruchoud, A.:
Die respiratorische Insuffizienz als Schockfolge (Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen/Adult Respiratory Distress Syndrom)
In: Schock. Rieker, G. (ed.) pp. 323-337. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio (1984)

77. Hirsch, E.F., Nakajima, T., Oshima, G., Erdös, E.G.,
Herman, C.M.:
Kinin system responses in sepsis after trauma in man.
J. Surg. Res. 17, 147-153 (1974)
78. Hollender, L.F., Lehnert, P., Wanke, M.:
Akute Pankreatitis.
Urban und Schwarzenberg Verlag München, Wien,
Baltimore (1983)
79. Hong, S.L.:
Effects of bradykinin and thrombin on prostacyclin
synthesis in endothelial cells from calf, pig aorta, and
human umbilical cord vein.
Thromb. Res. 18, 787-795 (1980)
80. Horn, J., Ranson, J.H.C., Goldstein, I.M., Weissler, J.,
Curatalo, D., Taylor, R., Perez, H.D.:
Evidence of complement catabolism in experimental acute
pancreatitis.
Am. J. Pathol.. 101, 205-215 (1980)
81. Horn, J.K., Ranson, J.H.C., Ong, R., Paulus, D., Perez, H.D.,
Goldstein, I.M.:
Complement catabolism and chemotaxis in acute pancreatitis.
J. Surg. Res. 32, 569-575 (1982)
82. Hücker, H., Magin, E., Schulz, V., Diethelm, L.:
Pathologisch-anatomische und röntgen-morphologische
Befunde zum phasenhaften Verlauf der Schocklunge.
Radiol. 18, 342-348 (1978)
83. Hulström, D., Svensjö, E.:
Simultaneous fluorescence and electron detection of
bradykinin induced macromolecular leakage.
Bibl. Anat. 15, 466-468 (1977)

84. Imrie, C.W., Ferguson, J.C., Murphy, D., Blumgart, L.H.:
Arterial hypoxia in acute pancreatitis.
Br. J. Surg. 64, 185-188 (1977)
85. Interiano, B., Stuard, I.D., Hyde, R.W.:
Acute respiratory distress syndrome in pancreatitis.
Ann. Intern. Med. 77, 923-926 (1972)
86. Iwanaga, S., Han, H., Kato, H., Suzuki, T.:
Actions of various kallikreins on HMWK kininogen and
its derivatives. In: Kininogenases 4.
Haberland, G.L., Rohen, J.W., Suzuki, T. (eds.) pp. 79-90
Schattauer-Verlag Stuttgart, New York (1977)
87. Johnson, A.R.:
Effects of kinins on organ systems. In: Bradykinin,
Kallidin and Kallikrein. Handbook of Exp. Pharmacol. XXV.
Suppl.. Erdös, E.G. (ed.) pp. 357-399
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)
88. Johnson, A.R., John, M., Erdös, E.G.:
Metabolism of vasoactive peptides by membrane-enriched
fractions from human lung tissue, pulmonary arteries,
and endothelial cells.
Annals New York Academy of Sciences, 72-89 (1982)
89. Johnson, A.R., Malik, A.B.:
Pulmonary transvascular fluid and protein exchange
after thrombin-induced microembolism. Differential effects
of cyclooxygenase inhibitors.
Am. Rev. Respir. Dis. 132, 70-76 (1985)
90. Jones, R., Reid, L.M., Zapol, W., Tomashetski, J.F.,
Kirton, O.C., Kobayashi, K.:
Pulmonary vascular pathology. In: Acute Respiratory Failure.
Zapol, W.M., Falke, K.F. (eds.) pp. 23-160.
Marcel Dekker, Inc. New York, Basel (1985)

91. Joyner, W.L., Carter, R.D., Raizes, G.S., Renkin, E.M.:
Influence of histamine and some other substances on
blood-lymph transport of plasma protein and dextran in the
dog paw.
Microvasc. Res. 7, 19-30 (1974)
92. Juan, H., Sametz, W.:
Release and metabolism of arachidonic acid stimulated
by bradykinin.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 519-526 (1983)
93. Kadowitz, P.J., Joiner, P.D., Hayman, A.L., George, W.J.:
Influence of prostaglandin E_2 and F_2 on pulmonary vascular
resistance, isolated lobar vessels and cyclic nucleotide
levels.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 192, 677-687 (1975)
94. Kaplan, A.P., Kay, A.B., Austen, K.F.:
A prealbumin activator of prekallikrein III. Appearance
of chemotactic activity for human neutrophils by con-
version of human prekallikrein and kallikrein.
J. Exp. Med. 135, 81 (1972)
95. Kaplan, A.P.:
The Hageman factor dependent pathways of human plasma.
Microvasc. Res. 8, 97-111 (1974)
96. Kaplan, A.P., Meyer, H.L., Yecies, L.D., Heck, L.W.:
Hageman factor dependent pathways of coagulation, fibrino-
lysis and kinin-generation.
Semin. Thromb. Hemostat. 3, 1 (1976)
97. Katz, W., Silverstein, M., Kobold, E.E., Thal, A.P.:
Trypsin release, kinin production, and shock.
Arch. Surg. 89, 322-331 (1964)

98. Kaye, M.D.:
Pleuropulmonary complications of pancreatitis.
Thorax 23, 297 (1968)
99. Kellum, J.M., de Meester, T.M., Elkins, R., Zuidema, G.:
Respiratory insufficiencies secondary to acute pancreatitis.
Ann. Surg. 175, 657 (1972)
100. Kerbirion, D.M., Griffin, J.H.:
Contactactivation of plasma: structure activity relationships
of human high molecular weight kininogen.
Kinin 78, Symposium Tokio 1978, Plenum Press, New York (1979)
101. Kimura, T., Toung, J.K., Margolis, S., Permutt, S.,
Cameron, J.L.:
Respiratory failure in acute pancreatitis.
Ann. Surg. 189, 509-514 (1979)
102. Klose, K.J., Neher, M., Kuhn, F.P.:
Operative Behandlung bei akuter Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 108, 490-495 (1983)
103. Kluft, C.:
Proc. of the symposium on "Activation and Regulation of
Enzyme Cascades of Coagulation and Related Pathways".
Badenweiler, 7.-9.11.(1982)
104. Kortmann, H.:
Limitierte und unspezifische Proteolyse beim pankreatogenen Schock.
Habilitationsschrift Ludwig-Maximilians-Universität,
München (1984)

105. Kümmerle, F., Neher, M., Schönborn, H., Mangold, G.:
Vorzeitige Operation bei akuter hämorrhagisch-nekro-
tisierender Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 2241-2245 (1975)
106. Kümmerle, F., Neher, M.:
Management of complications after operations for acute
pancreatitis.
World J. Surg. 5, 387-392 (1981)
107. Kunze, J., Vogt, W.:
Significance of phospholipase A for prostaglandin
formation.
Ann. NY Acad. Sci. 180, 123-125 (1971)
108. Lankisch, P.G., Koop, H., Kaboth, U.:
Serum complement factors in human acute pancreatitis.
Hepato.Gastroenterol. 28, 261-263 (1981)
109. Lankisch, P.G., Rahle, G., Koop, H.:
Pulmonary complications in fatal acute hemorrhagic
pancreatitis.
Dig. Dis. Sci. 28, 111-116 (1983)
110. Lava, J.S., Rice, C.L., Levine, H.A., Moss, G.S.:
Extravascular lung water as a function of pulmonary
artery pressure in the septic pig.
J. Surg. Res. 32, 440-448 (1982)
111. Lee, B.C., Malik, P., Barie, S., Minnear, F.L.:
Effect of acute pancreatitis on pulmonary transvascular
fluid and protein exchange.
Am. Rev. Respir. Dis. 123, 618-621 (1981)

112. Lee, C.T., Fein, A.M., Lippmann, M., Holtzman, H., Kimbel, P., Weinbaum, G.:
Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with adult respiratory distress syndrome.
N. Engl. J. Med. 304, 192-196 (1981)
113. Lefer, A.M., Glenn, T.M., O'Neill, T.J., Lovett, W.L., Geissinger, W.T., Wangenstein, S.L.:
Inotropic influence of endogenous peptides in experimental hemorrhagic pancreatitis.
Surgery 69, 220-228 (1971)
114. Lefer, A.M., Spath, J.A.:
Pancreatic hypoperfusion and the production of a myocardial depressant factor in hemorrhagic shock.
Ann. Surg. 179, 868-876 (1974)
115. Levine, B.W., Talamo, R.C., Kazemi, H.:
Action and metabolism of bradykinin in dog lung.
J. Appl. Physiol. 34, 821-826 (1973)
116. Lewis, G.P.:
Bradykinin-biochemistry, pharmacology and its physiological role in controlling local blood flow.
Sci. Basis Med. 14, 242 (1962)
117. Linderkamp, O., Mader, T., Butenandt, O., Riegel, K.P.:
Plasma volume estimation in severely ill infants use of a simplified Evans-Blue-method
Ped., 125, 135 (1977)
118. Maciver, A.G., Metcalfe, I.L., Possmayer, F., Harding, P.G.R., Passi, R.B.:
Alteration of surfactant chemistry in experimental hemorrhagic pancreatitis.
J. Surg. Res. 23, 311-314 (1977)

119. Majno, E., Shea, S.M., Leventhal, M.:
Endothelial contraction induced by histamine type
mediators: an electron microscopic study.
J. Cell. Biol. 42, 647-672 (1962)
120. Malik, A.B.:
Pulmonary edema after pancreatitis: Role of humoral
factors.
Circ. Shock 10, 71-80 (1983)
121. McConn, R., Haberland, G., Frölich, J.C.:
The kallikrein-kinin-system in circulatory and meta-
bolic homeostasis.
World J. Surg. 5, 639-651 (1981)
122. McConn, R., Wasserman, F., Haberland, G.:
The kallikrein-kinin-system in the acutely-ill:
(A) Changes in plasma kininogen in acutely ill patients.
(B) The efficiency of pulmonary clearance of bradykinin.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 1019-1035 (1983)
123. McGuire, W.W., Spragg, R.G., Cohen, A.B., Cochrane, C.G.:
Studies on the pathogenesis of the adult respiratory
distress syndrome.
J. Clin. Invest. 69, 543-553 (1982)
124. Mittermayer, C., Ostendorf, P., Riede, U.N.:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei der respira-
torischen Insuffizienz durch Schock. I. Lichtmikrosko-
pische und biochemische Analyse.
Intensivmed. 14, 252-262 (1977)
125. Moncada, S., Ferreira, S.H., Vane, J.R.:
Prostaglandins, aspirin-like drugs and the edema in
inflammation.
Nature 246, 217-219 (1973)

126. Moncada, S., Higgs, E.A., Vane, J.R.:
Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation.
Lancet 1, 18 (1977)
127. Morgan, A.P., Jenny, M.F., Haessler, H.:
Phospholipids, acute pancreatitis and the lungs. Effect of lecithinase infusion on pulmonary surface activity in dogs.
Ann. Surg. 167, 329 (1968)
128. Morita, I. Kanayasu, T., Murota, S.I.:
Kallikrein stimulates prostacyclin production in bovine vascular endothelial cells.
Biochim. et Biophys. Acta 792, 304-309 (1984)
129. Movat, H.Z.:
The plasma kallikrein-kinin-system and its interrelationship with other components of blood.
In: Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Handbook of Exp. Pharmacol. XXV. Suppl. Erdös, E.G., (ed.) pp. 1-90.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)
130. Müller-Esterl, W., Fritz, H.:
Human kininogens and their function in the kallikrein-kinin-systems. In: Proteases. Potential Role in Health and Disease. Horl, W.H., Heidland, A. (eds.) pp. 41-62
Plenum Publishing Corp. New York (1984)
131. Murphy, D., Pack, A.I., Imrie, C.W.:
The mechanism of arterial hypoxia in occurring in acute pancreatitis.
Quart. J. Med. 194, 151-163 (1980)
132. Nakahara, M.:
Subunits of human plasma kininase II generated by plasma kallikrein.
Biochem. Pharmacol. 27, 1651-1657 (1978)

133. Nasjletti, A., Malik, K.U.:
Minireview: Relationship between the kallikrein-kinin
and prostaglandin systems.
Life Sci. 25, 99-110 (1979)
134. Neuhof, H.:
Zur pathogenetischen Bedeutung der klassischen Kaskaden-
systeme und des Arachidonsäure-Metabolismus bei der Ent-
stehung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS-Schocklunge).
Med.Welt 35, 1457-1462 (1984)
135. Nicod, L., Leuenberger, P., Feydoux, C., Rey, F. et al.:
Evidence for pancreas injury in adult respiratory
distress syndrome.
Am Rev. Respir. Dis. 131, 696-699 (1985)
136. Northover, A.M., Northover, B.J.:
The effect of vasoactive substances on rat mesenteric
blood vessels.
J. Pathol. 101, 99-108 (1970)
137. Oehler, G., Lasch, H.G.:
Gerinnungsstörungen im Schock.
In: Schock. Rieker, G. (ed.) pp. 203-259
Springer-Verlag Heidelberg, Berlin, New York, Tokio (1984)
138. Ofstad, E., Amundsen, E., Hagen, P.O.:
Experimental acute pancreatitis in dogs.
II. Histamine release induced by pancreatic exudate.
Scand. J. Gastroent. 4, 75-79 (1969)
139. Ofstad, E.:
Formation and destruction of plasma kinins during
experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs.
Scand. J. Gastroent. 5, Suppl. 5, 9-44 (1970)

140. Ogletree, M.L., Brigham, K.L.:
Arachidonate raises vascular resistance but not permeability in lungs of awake sheeps.
J. Appl. Physiol. 48, 581-586 (1980)
141. Ohde, H., Mozai, T., Hase, M., Kitakoji, F., Ninomiya, F., Chung, Y.H., Fujimoto, M.:
Effects of kallikrein on human platelet aggregation.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 741-745 (1983)
142. Ohlsson, K., Tegner, H.:
Experimental pancreatitis in the dog. Demonstration of trypsin in ascitic fluid, lymph and plasma.
Scand. J. Gastroent. 8, 129-133 (1973)
143. Ohlsson, K., Eddeland, A.:
Release of proteolytic enzymes in bile induced pancreatitis in dogs.
Gastroenterology 69, 668-675 (1975)
144. Oldigs, B., Scholz, K., Hinsch, W.:
5. Blutparameter. In: Das Göttinger Miniaturschwein. Glodeck, P., Oldigs, B. (eds.) pp. 45-66
Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg (1981)
145. Orlov, V., Belyakov, N.:
Blood kallikrein.
Am. J. Gastroent. 70, 645-648 (1978)
146. Østavik, T.B., Brandtzaeg, P., Nustad, K., Pierce, J.V.:
Immunohistochemical localization of kallikrein in human pancreas and salivary glands.
J. Histochem. Cytochem. 28, 557 (1980)

147. Ozier, Y., Dubourg, O., Farcot, J.C., Bazin, M.,
Jardin, F., Margairaz, A.:
Circulatory failure in acute pulmonary embolism.
Intens. Care Med. 10, 91-97 (1984)
148. Perruchoud, A., Kopp, C., Herzog, H.:
Klinik und Therapie der Schocklunge.
Intensivmed. 14, 274-283 (1977)
149. Pontoppidan, H., Geffin, B., Lowenstein, E.:
Acute respiratory failure in the adult (First of three
parts).
N. Engl. J. Med. 987, 690 (1972)
150. Pontoppidan, H., Rie, M.A.:
Pathogenesis and therapy in acute lung injury.
In: Applied Physiology in Clinical Respiratory Care.
Prakasch, O. (ed.) p. 55 (1982)
151. Ranson, J.H.C., Turner, J.W., Roses, D.F., Rifkind, K.M.,
Spencer, F.C.:
Respiratory complications in acute pancreatitis.
Ann. Surg. 179, 557-566 (1974)
152. Ranson, J.H.C., Roses, D.F., Fink, S.D.:
Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis.
Ann. Surg. 178, 75-79 (1973)
153. Rawson, R.M.:
The binding of T-1824 and structurally related diazo dyes
by the plasma proteins.
Am. J. Physiol. 138 (1943)

154. Regoli, D., Barabé, J.:
Pharmacology of bradykinin and related kinins.
Pharmacological Reviews 32, 1-46 (1980)
155. Regoli, D., Mizrahi, J., d'Orleans-Juste, P., Caranikas, S.:
Effects of kinins on isolated blood vessels. Role of endothelium.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60, 1580-1583 (1982)
156. Richardson, P.D.J., Withrington, P.G.:
A comparison of the effects of bradykinin, 5-hydroxytryptamine and histamin on the hepatic arterial and portal venous beds of the dog: Histamin H₁ and H₂ receptor populations.
Br. J. Pharmacol. 60, 123-133 (1977)
157. Richardson, A., Wells, F.C., Branthwaite, M.A.:
Use of prostacyclin and ultrafiltration in adult respiratory distress syndrome.
Intens. Care Med. 10, 107-109 (1984)
158. Riede, U.N., Mittermayer, C., Hassenstein, J., Bensing, K., Sandritter, W.:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei der respiratorischen Insuffizienz durch Schock. II. Ultrastrukturell-morphometrische Befunde.
Intensivmed. 14, 263-273 (1977)
159. Riede, U.N., Mittermayer, C., Horn, R. Sandritter, W.:
Pathobiology of the alveolar wall in human shock lung.
In: Pathophysiology of Shock, Anoxia, and Ischemia.
Cowley, R.A., Trump, B.F. (eds.) pp. 358-371.
Williams & Wilkins Baltimore, London (1982)
160. Robb, H.J., Margulis, R.R., Jabs, C.M.:
Role of pulmonary microembolism in the hemodynamics of endotoxin shock.
Surg. Gyn. & Obstet. 125, 777-782 (1982)

161. Robin, E.D., Carey, L.C., Grenvik, A et al.:
Capillary leak syndrome with pulmonary edema.
Arch. Intern. Med. 130, 66 (1972)
162. Roseman, D.M., Kowlessar, O.D., Sleisenger, M.H.:
Pulmonary manifestations of pancreatitis.
N. Engl. J. Med. 263, 294-296 (1960)
163. Rovner, A.J. Westcott, J.L.:
Pulmonary edema and respiratory insufficiency in
acute pancreatitis.
Radiology 118, 513-520 (1976)
164. Ruud, T.E., Aasen, A.O., Kierulf, P. Stadaas, J.,
Auhe, S.:
Studies on components of the plasma kallikrein-kinin
system in peritoneal fluid and plasma before and during
experimental acute pancreatitis in pigs, a preliminary
report.
Acta Chir. Scand. Suppl. 509, 89-91 (1982)
165. Ryan, J.W., Moffat, J.G., Thompson, A.G.:
Role of bradykinin system in acute hemorrhagic
pancreatitis.
Arch. Surg. 91, 14-24 (1965)
166. Ryan, J.W., Ryan, U.S., Schultz, D.R., Whitaker, C.,
Chung, A., Dorer, F.E.:
Subcellular localization of pulmonary angiotensin-
converting enzyme (kininase II).
Biochem. J. 146, 497-499 (1975)
167. Said, S.I.:
Peptides and lipids as mediator of acute lung injury.
In: Acute Respiratory Failure.
Zapol, W.M., Falke, K.J. (eds.) pp. 435-463.
Marcel Dekker, Inc. New York, Basel (1985)

168. Sakamoto, W.:

α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin do not inhibit the kinin-releasing activity of kallikreins from human urine and saliva.

Biochem. Biophys. Acta 633, 305-309 (1980)

169. Saldeen, T.;

The microembolism syndrome. In: Akutes progressives Lungenversagen, INA Band 16. Mayrhofer-Krammel, O., Schlag, G., Stoeckel, H. (eds.) pp. 92-101. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1979)

170. Saldeen, T., Ryan, J.W., Ragnarsson, U.:

A peptide formed by fibrinolysis increases microvascular permeability and inhibits angiotensin converting enzyme.

Adv. Exp. Med. Biol. 156, 829-834 (1983)

171. Satake, K., Rozmanith, J.S., Appert, H.E., Carballo, J., Howard, J.M.:

Hypotension and release of kinin-forming enzyme into ascitic fluid exudate during experimental pancreatitis in dogs.

Ann.Surg. 177, 497-502 (1973a)

172. Satake, K., Rozmanith, J.S., Appert, H., Howard, J.M.:

Hemodynamic change and bradykinin levels in plasma and lymph during experimental acute pancreatitis in dogs.

Ann. Surg. 178, 659-662 (1973b)

173. Satake, K., Uchima, K., Umeyama, K., Appert, H.E., Howard, J.M.:

The effects upon blood coagulation in dogs of experimentally induced pancreatitis and the infusion of pancreatic juice.

Surg., Gyn. & Obstet. 153, 341-345 (1981)

174. Saugstad, O.D., Aasen, A.O., Guldvog, B., Lium, M., Larbraaten, M., Lyngaas, K., Amundsen, E.:
Activation of the kallikrein-kinin-system during
experimental lung insufficiency in dogs.
Acta Chir. Scand. Suppl. 499, 123-129 (1980)
175. Saugstad, O.D., Harvie, A., Langslet, A.:
Activation of the kallikrein-kinin-system in premature
infants with respiratory distress syndrome.
Acta Paediatr. Scand. 71, 965-968 (1982)
176. Saugstad, O.D.:
Pathogenetic aspects of respiratory distress syndrome
in adults and newborns.
Eur. Surg. Res. 16, Suppl. 2, 113-119 (1984)
177. Schachter, M.:
Kallikreins (kininogenases) - a group of serine proteases
with bioregulatory actions.
Pharmacol. Rev. 31, 1-17 (1980)
178. Schapira, M., Scott, C.F., Boxer, L.A., Colman, R.W.:
Activation of human polymorphonuclear leukocytes by
purified human plasma kallikrein.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 747-753 (1983)
179. Schnells, G., Voigt, W.H., Redl, H., Schlag, G.,
Glatzl, A.:
Electron-microscopic investigation of lung biopsies
in patients with post-traumatic respiratory insufficiency.
Acta Chir. Scand., Suppl. 499, 9-20 (1980)
180. Schnells, G.:
Shock - acute progressive lung failure.
Oxford: The Medicine Publishing Foundation (1982)

181. Schröder, P.:
Herz als Schockorgan. Kap. 2.3.1.1. In: Schock und Hypotone Kreislaufstörungen.
Gersmeyer, E.F., Yasargil, E.C. (eds.) pp. 27-29
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1978a)
182. Schröder, P.:
Mikrozirkulation. Kap. 2.3.1.3. In: Schock und Hypotone Kreislaufstörungen. Gersmeyer, E.F., Yasargil, E.C. (eds.) pp. 37-46
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1978b)
183. Schuppisser, J.P., Grötzinger, U. Reichlin, B., Tondelli, P.:
The role of phospholipase A₂ in respiratory failure of acute pancreatitis.
Helv. Chir. Acta 51, 665-667 (1984)
184. Schuster, H.P., Neher, M., Schönborn, H., Kümmerle, F.:
Akutes Nieren- und Lungenversagen bei diffuser Peritonitis und hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 105, 82-87 (1980)
185. Schutte, B., Lindner, J.:
Additional aspects of the effect of kallikrein on cell proliferation. In: Kininogenases, Kallikrein 4.
Haberland, G.L., Rohea, J.W., Suzuki, T. (eds.) pp. 161-177. Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1977)
186. Seeger, W., Neuhofer, H. Graubert, E., Wolf, H., Roka, L.:
Comparative influence of the Ca-ionophore A 23187, bradykinin, kallidin and eledoisin on the rabbit pulmonary vasculature with special reference to arachidonate metabolism.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 533-551 (1983)

187. Seeger, W.:
Arachidonsäure-Kaskade und pulmonale Mikrozirkulation.
Modell der initialen Phase des ARDS.
Medwelt 35, 1463-1470 (1984)
188. Seelig, R., Seelig, H.P.:
The possible role of complement system in the formal
pathogenesis of acute pancreatitis. I.
Acta Hepato-Gastroent. 22, 263-268 (1975)
189. Sekeya, A., Nakahima, M., Maeda, M., Yamamoto, J.,
Hirako, I., Oya, H.:
Studies on the vascular actions of bradykinin.
Jpn. J. Pharmacol. 21, 87-95 (1971)
190. Shaw, J.O., Henson, P.M., Henson, J., Webster, R.O.:
Lung inflammation induced by complement-derived frag-
ments in the alveolus.
Lab. Invest. 42, 547-558 (1980)
191. Sibbald, W.J., Driedger, A.A.:
Pulmonary alveolarcapillary permeability in human
septic respiratory distress syndrome.
In: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia.
Cowley, R.A., Trump, B.F. (eds.) pp. 372-387.
Williams & Wilkins Baltimore, London (1982)
192. Siegel, J.H.:
Akute posttraumatische respiratorische Insuffizienz
und Atemnotsyndrom des Erwachsenen. In: Handbuch der
Intensivmedizin. Berk, J.L., Sampliner, J.E., Artz, J.S.,
Vinocur, B. (eds.) pp. 33-52
S. Karger Basel, München (1983)

193. Slotman, G.J., Burchard, K.W., Gann, D.S.:
Thromboxane and prostacyclin in clinical acute respiratory failure.
J. Surg. Res. 39, 1-7 (1985)
194. Stalcup, S.A., Leuenberger, P.J., Lipset, J.S., Turino, G.M., Mellins, R.B.:
Decrease in instantaneous pulmonary clearance of bradykinin. by acute hypoxia in dogs.
Fed. Proc. 37, 292 (1978)
195. Staub, N.C.:
"State of the Art". Review. Pathogenesis of pulmonary edema.
Am. Rev. Respir. Dis. 109, 358-372 (1974)
196. Steppling, H., Braun, S., Schulz, V.:
Der Stellenwert der ACE-Serumaktivität als prognostischer Parameter bei akutem Lungenversagen (ARDS).
Prax. Klin. Pneumol. 38, 140-144 (1984)
197. Stömmmer, P.:
Lungenschäden durch akute tryptische Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 109, 454-460 (1984)
198. Stoner, J., Manganiello, V.E., Vaughan, M.:
Effect of bradykinin and indomethacin and cyclic GMP and cyclic AMP in bland slices.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70, 3830-3833 (1973)
199. Sumi, H., Tabasuki, S., Naotika, T.:
Studies on kallikrein-kinin-system in plasma of patients with acute pancreatitis.
Clin. Chim. Acta 87, 113-118 (1978)

200. Tahamont, M.V., Barie, P.S., Blumenstock, F.A., Hussain, M.H., Malik, A.B.:
Increased lung vascular permeability after pancreatitis and trypsin infusion.
Am. J. Pathol. 109, 15-26 (1982)
201. Takada, Y., Appert, H.E., Howard, J.M.:
Vascular permeability induced by pancreatic exudate formed during acute pancreatitis in dogs.
Surg., Gyn. & Obst. 143, 779-783 (1976)
202. Talvik, R., Liigant, A., Sissak, H.M. O'Konnel-Bronina, N:
Respiratory failure in acute pancreatitis.
Intens. Care Med. 3, 97-98 (1977)
203. Tate, R.M., Vanbeuthysen, K.M., Shasby, D.M., McMurtry, I.F., Repine, J.E.:
Oxygen-radical mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs.
Am. Rev. Respir. Dis. 126, 802-806 (1982)
204. Tate, R.M., Repine, J.E.:
"State of the art". Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome.
Am. Rev. Respir. Dis. 128, 552-559 (1983)
205. Terragno, N.A., Lonigro, A.J., Malik, K.U., McGiff, J.C.:
Bradykinin-induced vasodilation and the release of a Prostaglandin-E-like substance.
Experientia 28, 437-439 (1972)
206. Terragno, N.A., Terragno, A.:
Release of vasoactive substances by kinins. In: Bradykinin, Kallidin, and Kallikrein. Handbook of Exp. Pharmacology Vol. XXV. Erdös, E.G. (ed.) pp. 401-427. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York (1979)

207. Thal, A.P., Kobold, E.E., Hollenberg, M.J.:
The release of vasoactive substances in acute pancreatitis.
Am. J. Surg. 105, 708-713 (1963)
208. Trapnell, J.E.:
Pathophysiology of acute pancreatitis.
World J. Surg. 5, 319-327 (1981)
209. Tschesche, H., Ehret, W., Godeck, G., Hirschauer, C.,
Kulzbach, C., Schmidt-Kastner, G., Fiedler, F.:
The primary structure of pig pancreatic kallikrein B.
Adv. Exp. Med. Biol. 70, 123-133 (1976)
210. Uchida, Y., Katori, M.:
Differential assay method for high molecular weight
and low molecular weight kininogen.
Thromb. Res. 15, 127-134 (1979)
211. Vahtera, B., Hamberg, U.:
Absence of binding of pancreatic and urinary kallikreins
to γ_2 -macroglobulin.
Biochem. J. 157, 521-524 (1976)
212. Vaillier, D., Vallier, J., Donner, M.:
Modification of interstitial fluid close to chemically-
induced tumors and correlation with a growth stimulation
of target cells.
Europ. J. Cancer 12, 125-129 (1976)
213. Vio, C.P., Bednar, M.M., McGiff, J.C.:
Prostaglandins as mediators and modulators of the
kallikrein-kinin-system.
Adv. Exp. Med. Biol. 156, 501-514

214. Vogt, W.:

Demonstration of the presence of two separate kinin-forming systems in human and other plasmas.

In: Hypotensive Peptides. Erdös, E.G., Back, N., Sicuteri, F. (eds.) pp. 185

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1966)

215. Wang, C., Khaneja, S., Green, L., Stuckey, J. Emmanuel, G.:

Effects of bradykinin, bradykinin potentiating factor and serotonin on the pulmonary circulation.

Circ. Suppl. II, 234 (1972)

216. Wanke, M.:

Experimental acute pancreatitis.

Chir. Top. Pathol. 52, 64-142 (1970)

217. Wanke, M.:

Anatomopathological findings in acute pancreatitis.

In: Controversies in Acute Pancreatitis.

Hollender, L.F. (ed.) pp.152-159

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982)

218. Wanke, M.:

In: Akute Pankreatitis. Eine interdisziplinäre Synopsis.

Hollender, L.F., Lehnert, P., Wanke, M. (eds.) pp.105-116

Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore (1983)

219. Warshaw, L.A., Lesser, P.B., Rie, M., Cullen, D.J.:

The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis.

Ann. Surg. 182, 505-510 (1975)

220. Whicher, J.T., Barnes, M.P., Brown, A., Cooper, M.J.,

Read, R. Walters, G., Williamson, R.C.N.:

Complement activation and complement control proteins in acute pancreatitis.

Gut 23, 944-950 (1982)

221. v. Wichert, P.:
Alveolarwandphysiologie und Surfactant.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 62, 29-34 (1978)
222. Wong, P.Y.K., Terragno, D.A., Terragno, N.A., McGiff; J.C.:
Dual effects of bradykinin on prostaglandin metabolism:
Relationship to the dissimilar vascular actions of kinins.
Prostaglandins 13, 1113-1125 (1977)
223. Wuepper, K.D., Cochrane, C.G.:
Plasma prekallikrein: isolation, characterization, and
mechanism of action.
J. Exp. Med. 135, 1 (1972)
224. Zapol, W.M., Snider, M.T.;
Pulmonary hypertension in severe acute respiratory
failure.
N. Engl. J. Med. 296, 476-480 (1977)

Lebenslauf

Name: Hans Hoffmann

Geburtsdatum und Ort: 17.2.1957 in Hamburg

Eltern: Ralf Hoffmann, Dipl. Kfm. und
Christel Hoffmann, geb. Pernoll

Schulbesuch: 1963 - 1967 Volksschule
1967 - 1976 Neusprachl. Gymnasium

Abitur: 17. 5. 1976
Dillmann-Gymnasium in Stuttgart

Wehrdienst: 1. 7. 1976 - 30. 9. 1977

Studium: Ab Mai 1978 Medizinstudium an
der LMU München

Staatsexamen: Oktober 1984

Approbation als Arzt: 4. 12. 1984

Weiterbildung: Seit 15. 5. 1985 Forschungstätigkeit
auf dem Gebiet der experimentellen
Chirurgie in der Abteilung für
klinische Chemie der Chirurgischen
Klinik Innenstadt der Universität
München

